Konrad Moll

Wert und Aussage der bakteriologischen Resistenzbestimmung für die Prognose bei chirurgischen Krankheiten

1962

Aus der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses
der Barmherzigen Brüder Regensburg.

Vorstand: Chefarzt Dr. L. Ritter

Wert und Aussage der bakteriologischen Resistenzbestimmung für die Prognose bei chirurgischen Krankheiten!

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

Vorgelegt von

Konrad Moll
aus Landshut / Isar

Jahr 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Zenker

Dekan: Prof. Dr. med. A. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 10. 1962

GLIEDERUNG

A Geschichtliches über die Resistenz 7

B Der Begriff der Resistenz 7

C Die Entstehung der Resistenz — Genetik der Resistenz 8

I. Die natürliche, primäre Resistenz 8

a) Als physiologisches Merkmal 8

b) Als Ergebnis einer Spontanmutation 8

aa) Fluktuationstest 8

bb) Newcombetest 9

cc) Replica-Test 9

c) Das Ergebnis einer Genrekombination 9

d) Das Ergebnis einer ungerichteten inducierten Mutation 9

II. Die erworbene Resistenz 10

a) Die gerichtete Mutation durch Transformation 10

b) Die gerichtete Mutation durch Transduktion 11

III. Der Vorgang der Resistenzentstehung 11

a) Penicillintyp 11

b) Streptomycintyp 12

c) One – step – pattern 12

D Biochemische Ursachen der Resistenz 12

I. Störung der Aufnahme und Bindung des Hemmstoffes 12

a) Durch Permeabilitätsveränderung der Zellwand 12

b) Durch vermindertes Bindungsvermögen 12

c) Durch verminderte Affinität 12

II. Umwandlung des Hemmstoffes in eine inaktive Form 12

a) Durch Fermente 12

III. Umstellung des Stoffwechsels und des Fermentsystems 13

a) Durch Überproduktion eines Wirkstoffes 13

b) Durch Einsparen eines Wirkstoffes 13

c) Durch einen „By-path" im Stoffwechsel 13

IV. Zusammenfassung und Beurteilung 13

E Morphologie und Physiologie resistenter Keime 14

F Epidemiologie der Resistenz – der Hospitalismus 15

I. Entstehung des Hospitalismus 15
a) Maskierung akuter Krankheiten 15
b) Florawechsel 15
c) Superinfektion 16
d) Mykosen 16
e) Widerstandslosigkeit des Patienten 16
f) Hygieneprobleme 19
II. Formen des Hospitalismus 19
a) Sekundäre Infektion mit Resistanten post operationem 19
aa) Nach aseptischen Operationen 19
bb) Nach Operationen an keimbesiedelten Geweben 19
b) Enterocolitiden 21
III. Verhinderung des Hospitalismus und seiner Folgen 22
a) Hygienische Gegenmaßnahmen 22
aa) Asepsis und Antisepsis 22
bb) Raumfaktor 22
b) Maßnahmen gegen die Resistenzentwicklung 23
aa) Strenge Indikation zur Antibiotikatherapie 23
bb) Wirksame Dosierung 24
cc) Lokalantibiotika 24
dd) Wechsel der Antibiotika 25
ee) Neue Antibiotika 25
ff) Antibiotikakombinationen 25
gg) Planvolle Anwendung der Antibiotika durch gezielte Therapie – Testung 27

G Ausführung der Resistenzprüfung 27
I. Wirkstoffverdünnungsreihe 27
II. Vor-Diffusionsmethode 28
III. Diffusionsmethode 29
IV. Wert der einzelnen Methoden 30
a) Wirkstoffverdünnungsreihe 30
b) Diffusionsmethoden 30
aa) Papierfaktor 30
bb) Diffusionsfaktor 31
cc) Bakterienfaktor 33
V. Die Sulfonamidtestung 34
VI. Die Methodik unserer Bestimmungen 35

H Ergebnisse unserer Resistenzbestimmungen in Bezug auf die Bakterienarten 36
I. Pseudomonas aeruginosa 37
II. Micrococcus – Gruppe 40
a) Staphylococcus pyogenes aureus 40

b) Staphylococcus pyogenes albus 44
III. Diplococcus – Gruppe 44
a) Dipl. pneumoniae 44
b) Dipl. mucosus (Typ III, B. anitratum) 44
IV. Streptokokken – Gruppe 46
a) Pyogenes – Gruppe 46
aa) Strept. pyogenes hämolyticus 47
bb) Strept. pyogenes anhämolyticus 50
b) Viridans – Gruppe 51
c) Enterokokken – Gruppe 52
aa) Strept. faecalis 52
bb) Strept. liquefaciens 52
V. Corynebakterien 55
VI. Alcaligenes faecalis 55
VII. Escherichia – Gruppe 55
a) Escherichia – Gruppe 56
aa) Escherichia coli communis 56
bb) Providence 58
cc) Arizona 59
dd) Ballerup 59
ee) Bethesda 59
b) Aerobakter aerogenes 59
c) Erwinia 62
VIII. Proteus – Gruppe 62
IX. Hemophilus influenzae 65

J Der Wert der Testung für die Behandlung der einzelnen Kankheiten. Übereinstimmung zwischen Test und Klinik. 66
I. Peritonitis durch Appendicitis perforata 67
II. Peritonitis nach Magen- Darmperforationen 73
III. Akut phlegmonöse Cholecystitis ohne Cholelithiasis 78
IV. Cholecystitis bei Cholelithiasis 82
V. Postcholecystiektomie-Syndrom 87
VI. Urogenitalinfektionen 92
VII. Periproktitis und Analfisteln 96
VIII. Osteomyelitis 99
IX. Traumatische Infektionen 107
X. Hautaffektionen 111
XI. Postoperative Komplikationen 114
XII. Pleuraempyem 118

K Zusammenfassung aller Ergebnisse der klinischen Resistenzprüfung . . 118

A Geschichtliches über die Resistenz.

Seit den Arbeiten Paul Ehrlichs über die Widerstandsfähigkeit von Einzellern gegen Chemotherapeutika ist das Phänomen der Bakterienresistenz bekannt. Durch den Mangel an geeigneten chemotherapeutischen Substanzen erlangte diese Beobachtung aber kaum größere Bedeutung. Nach Schnitzer und Grundberg wurde bis 1932 nur über 60 resistente Bakterienstämme in der Weltliteratur berichtet. Dies änderte sich ab 1935 mit der Entdeckung der Sulfonamide durch Domagk schlagartig. Die spezifisch wirkende Serumtherapie wurde zum größten Teil durch die unspezifische Chemotherapie verdrängt. Die Unspezifität führte zu einer breiten Anwendung der Sulfonamide und bald kamen die Berichte über eine sich entwickelnde Widerstandsfähigkeit vorher gut ansprechender Bakterienstämme (Mac Lean u. a. 1939).

Zu diesem Zeitpunkt führten Chain und Florey das „Penicillin" als erstes Antibiotikum in die Klinik ein. Die therapeutischen Erfolge des Penicillins gaben den Anstoß zu ausgedehnten Untersuchungen über antibiotische Stoffe. Waksmann isolierte das Streptomycin, Duggar das Chlortetracyclin (Duggar 1948) und Finley das Oxytetracyclin.

Wurde bisher die Suche nach Antibiotika in erster Linie zur Ausweitung des Wirkungsspektrums gegen Bakterienstämme betrieben, so wurde jetzt die Auffindung neuer Antibiotika und Sulfonamide bald zu einer Notwendigkeit, um die Nachteile, die eine freizügige und ungezielte Anwendung der neuen Wundermittel nach sich zogen, zu kompensieren und die Erfolge wieder in eine günstige Korrelation zu den Mißerfolgen zu bringen. Die Widerstandsfähigkeit – Resistenz – nahm ständig zu.

Die ersten Arbeiten über Penicillinresistenz stammen von Abraham u. a. 1940, 1941; Bondi u. a. 1944; Kirby 1944, 1945; Woodruff u. a. 1945; Barber 1947; Barber u .a. 1948; Gillson u. a. 1948. In Deutschland Woratz 1950.

Über Streptomycinresistenz berichtete als erster Murray u. a. 1946. Tetracyclinresistenz beobachteten Nichols u. a. 1949; Foley u. a. 1950; Finnland u. a. 1950.

Die Suche nach neuen Antibiotika wurde nun zu einem Wettlauf mit der Resistenzentwicklung. Durch genetische Untersuchungen über die Entstehung und durch die Erkennung der Ursachen und Gesetzmäßigkeiten der Chemoresistenz ist es möglich geworden dieses Ereignis in der Therapie schnell zu erkennen und weitgehend zu verhindern, oder wenigstens in erträglichen Grenzen zu halten.

B Der Begriff der Resistenz.

Resistenz ist die vererbbare Fähigkeit von Bakterien, den durch perorale oder parenterale Verabfolgung eines Antibiotikums oder Chemotherapeutikums im Serum und in den Geweben des Organismus auftretenden Konzentrationen Widerstand zu leisten und weder in der Vermehrungsfähigkeit (bakteriostati-

scher Effekt) noch in der Lebensfähigkeit (bakterizider Effekt) gehemmt zu werden (Schäfer 1955).

Daraus geht hervor, daß Resistenz kein absoluter, sondern ein relativer Begriff ist. Gegen unphysiologisch hohe Konzentrationen können auch „resistente" Bakterien sensibel sein. Die Resistenz kann somit als das Gegenprinzip der Antibiose aufgefaßt werden (Linzenmeier 1957), und der Antibiose als indirekt proportional gesetzt werden. Damit wird der unsicheren Grenze zwischen Sensibilität und Resistenz am meisten Rechnung getragen.

C Die Entstehung der Resistenz. – Genetik der Resistenz –

Bakterien haben in ihrem Cytoplasma Substanzen, die sich optisch vom Cytoplasma unterscheiden lassen und eine positive „Nucleal-Reaktion" (Feulgen u. a. 1924) zeigen. Sie enthalten also Desoxyribonucleoproteide. Man geht nicht fehl, diese Substanzen als Kern bzw. Kernäquivalente der Bakterienzelle anzusprechen. Versuche von Lederberg und Tatum (1946) mit einem Colistamm (K 12) lassen sogar das Vorhandensein von Chromosomen in den Kernäquivalenten vermuten.

Experimentell unterbaute genetische Untersuchungen von Luria und Delbrück (1943), Demerec (1945, 1948), Lüers (1947), Newcombe (1948), Lederberg und Lederberg (1952), Kaplan (1950, 1951), u. v. a. haben den Beweis erbracht, daß die Entstehung der Resistenz der Einzelzelle den Gesetzen der Genetik unterliegt.

I. Die natürliche, primäre Resistenz.

Unter natürlicher, primärer Resistenz versteht man die Widerstandsfähigkeit solcher Keime, die, ohne je mit einem bakteriostatischen oder bakteriziden Agens in Berührung gekommen zu sein, von therapeutischen Konzentrationen der Antibiotikas nicht gehemmt werden. Diese Resistenz kann nun sein:

a) Ein physiologisches Merkmal einer Gattung.

Ein Universalantibiotikum, das gegen sämtliche Bakterienstämme wirksam ist, gibt es nicht. Jedes Antibiotikum hat sein „Wirkungsspektrum". Die Breite des Wirkungsspektrums ist abhängig von der Art des Bakteriums und von der Art des Antibiotikums. Chemotherapeutisch homologe Gattungen zeigen in der Gesamtheit das gleiche Verhalten gegenüber Antibiotikas, chemotherapeutisch heterologe Gattungen weisen Schwankungen auf im Verhalten gegen Antibiotikas (Grumbach u. Kikuth 1958).

b) Das Ergebnis einer Spontanmutation.

Mutation ist die sprunghafte Änderung des Genotypus. Solche kommen ohne Anlaß in jeder Bakterienpopulation vor. Den Nachweis über das Vorkommen von spontanen Mutationen, die zur Resistenz führen, erbrachten:

aa) Luria und Delbrück (1943) auf eine indirekte Weise mit statistischen Mitteln mit der sogenannten Fluktuationsanalyse (Resistenz von Escherichia

coli gegen Phagen). Demerec (1945, 1948) modificierte den Test und konnte die Spontanmutation bei Escherichia coli communis bzw. Staphylococcus pyogenes aureus nachweisen, die zur Streptomycin- bzw. Penicillinresistenz führten.

bb) Newcombe (1948) bestätigte diese Ergebnisse mit dem Spreadingtest. Dieser hat in etwa den gleichen Grundgedanken wie der Fluktationstest und war ebenso wie dieser vielen Gegenargumentationen ausgesetzt. Bornschein u. a. (1951) und Auhagen (1955) konnten aber mit einem modificierten Newcombetest die gleichen Ergebnisse erbringen.

cc) Die letzten Zweifel beseitigte Lederberg und Lederberg (1952) mit dem sog. Replica-Verfahren: Ein Samtstempel überträgt ein Spiegelbild der Kultur auf Testplatten. Die Mutterkolonien resistent wachsender Populationen können auf der Ursprungsplatte aufgesucht und gesondert geprüft werden. Dieses Verfahren ist der stichhaltigste Beweis für das Vorkommen von Spontanmutationen die zur Resistenzentwicklung führen. Die Berührung mit einem antibiotisch wirksamen Agens ist nicht Voraussetzung für die Resistenzentstehung, sondern macht diese nur sichtbar. Gegen Antibiotika resistente Mutanten hat es auch schon vor der Sulfonamid- und Antibiotikaära gegeben, wie Selbie (1953) nachweisen konnte.

Die Mutationsrate für resistente Typen wird im Schrifttum mit 10^{-6} bis 10^{-11} pro Generation angegeben (Scott 1949, Heilmeyer 1954, Auhagen u. a. 1955). Die Mutationsrate hängt von der Häufigkeit der Zellteilung ab, denn diese ist die conditio sine qua non, denn nur proliferierende Keime können mutieren (Heilmeyer 1954).

c) Das Ergebnis einer Genrekombination.

Die Genrekombination ist der Austausch und die Ergänzung von Eigenschaften zwischen zwei Individuen durch eine zeitweise Kopulation. Es ist keine geschlechtliche Vermehrung im herkömmlichen Sinn mit einer Verschmelzung zweier Zellen, sondern ein zwangloses Aneinanderlagern.

Lederberg und Tatum (1953) konnten bei Versuchen mit Escherichia coli K 12 eine Genrekombination beobachten, woraus ein Stamm resultierte, der nicht mehr an vorher vorhandene Wachstumsbedingungen gebunden war. Da Antibiotika in den Stoffwechsel der Bakterien eingreifen, ist diese Art der Resistenzentstehung durch Potenzergänzungen verständlich. Bestimmt ist aber nicht das Antibiotikum das auslösende Moment, denn Genrekombinationen treten in jedem Fall mit einer Wahrscheinlichkeit von $1 : 10^{7}$ auf.

d) Das Ergebnis einer ungerichteten induzierten Mutation.

Hier ist eine auslösende Ursache bekannt. Ionisierende Strahlen, UV-Licht und Chemikalien (Peroxyde, Formaldehyd, Mangan, Eisen, Purinderivate und alle cancerogenen Substanzen) können eine Mutation hervorrufen (Kaplan 1950, 1951; Auhagen u. a. 1955.) Diese sind jedoch ebenso wenig spezifisch wie die Spontanmutationen. Jede einzelne mutagene Substanz kann alle möglichen

Mutationen bewirken: Variation in Farbe, Stoffwechsel, Form, Größe usw. Selektiv wirksame Mittel – und dazu gehören die Antibiotika – induzieren keine Mutationen, wie es Stenderup (1953) vom Streptomycin annimmt. Alle Mutationen in dieser Richtung sind ebenfalls Spontanmutationen.

II. Die erworbene Resistenz.

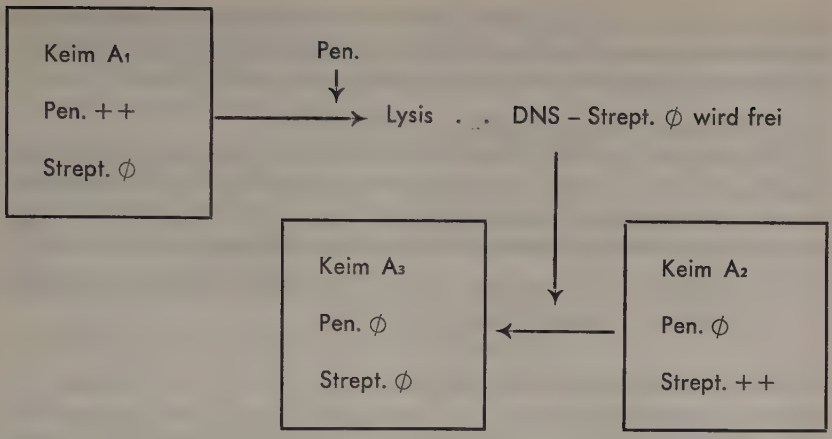
Viele Autoren berichten von einer erworbenen Resistenz, die durch steigende Antibiotikakonzentrationen auftritt und auf antibiotikafreien Nährböden wieder verschwindet (Abraham u. a. 1946, Eriksen 1948, Faguet 1948). Hier dürfte es sich aber ebenfalls um Spontanmutationen handeln. Das Verschwinden der „erworbenen" Resistenz läßt sich durch das sog. Welsch-Phänomen erklären (Welsch 1950): Die sensiblen Keime überwuchern nach Wegnahme des hemmenden Faktors durch ihre größere Wachstumrate die resistenten, langsam wachsenden Varianten.

Trotzdem kann man von einer erworbenen Resistenz in dem Sinne sprechen, daß hier die Chemotherapeutika einen mittelbaren Einfluß auf die Resistenzentstehung ausüben. Die Antibiotika und Sulfonamide schaffen die Voraussetzung und begünstigen den Vorgang der Resistenzentstehung, indem sie resistente Varianten selektionieren und damit genetisch resistente Determinanten in genügend großer Zahl bereitstellen.

a) Die gerichtete Mutation durch Transformation.

Unter Transformation versteht man die vererbbare Änderung von Eigenschaften, die durch die Aufnahme fremder Erbmasse aus einem zellfreien Extrakt einer anderen Population, zustande kommt. Sie kommt nur bei sehr nahestehenden Keimen vor. Die genetische Determination wird inkorporiert und in die Genstruktur eingebaut. Es können mehrere Eigenschaften gleichzeitig transformiert werden. Das verantwortliche Prinzip ist die Desoxyribosenucleinsäure (DNS) (Avery u. a. 1944), die durch Desoxyribosenuclease inaktiviert werden kann. Neben „additiven Eigenschaften" (Grumbach und Kikuth 1958) kommen auch Neukombinationen vor. Von der Genrekombination unterscheidet sich die Transformation dadurch, daß jene ein aktiver Austausch zwischen zwei lebenden Partnern ist, während hier ein „Partner" aus leblosen Extrakt die DNS aufnimmt. Die ersten erfolgreichen Versuche stellte Griffith (1928) an, dem es gelang mit dem zellfreien Extrakt aus hitzeabgetöteten Pneumokokken - III - Stämmen den avirulenten Typ II in den virulenten Typ III überzuführen. Die Transformierbarkeit der Arzneimittelresistenz zeigte als erster Hotchkiss (1951, 1952). Er übertrug die Penicillinresistenz von Resistanten auf sensible Keime. Die Transformation von Streptomycinresistenz, gelang Alexander u. a. (1953), die von Streptomycinresistenz, Sulfonamidresistenz, Erythromycinresistenz Wacker (1958).

Wie man sich die Transformation im lebenden Organismus vorzustellen hat zeigt Wacker (1959):



b) Die gerichtete Mutation durch Transduktion.

Von der Transformation unterscheidet sich dieser Vorgang vorallem durch das übertragende Prinzip, das hier als „filtrierbares Agens" angesprochen wird. Der fermentative Abbau durch Desoxyribonuclease versagt hier; auch ist das filtrierbare Agens hitzebeständig. Es kann sich also um keine DNS handeln. Seine Erstbeschreiber Zinder und Lederberg (1952) vermuten in ihm eine Genkombination oder ein Chromosomenstück. Träger sind Bakteriophagen. Zinder und Lederberg stellen sich den Einbau als eine Art „Crossing over" vor. Die Transduktion wird immer nur bei Einzelzellen vorkommen. Es läßt sich aber vorstellen, daß das filtrierbare Agens lange über die Infektion hinaus im Körper bleiben kann und neu eindringenden Keimen die Resistenz übertragen kann.

III. Der Vorgang der Resistenzentstehung.

Bei der in-vitro-Testung mit steigenden Antibiotikakonzentrationen konnte Demerec (1945 a, 1948) beobachten, daß drei Arten von Resistenzentwicklung zu erkennen sind:

a) Der Penicillintyp, Multi-step-pattern.

Anfangs wurde der Penicillintyp als Adaptionstyp bezeichnet und diese Art der Resistenzentstehung als eine Anpassung der Bakterienzelle an das chemisch wirksame Agens im Sinne der Lamarckschen Theorie gedeutet (Eriksen 1948, 1949; Faguet 1948; Linz 1949). Jedoch muß auch hier eine Mutation angenommen werden. Demerec hat diese Art der Resistenzentwicklung, die stufenförmig vor sich geht, bei Penicillin, den Tetracyclinen, Viomycin, Neomycin und Chloramphenicol beobachtet. Bei den Antibiotikas des Penicillintyps ist die Resistenz an mehreren Orten in den Chromosomen lokalisiert. Durch sukzessive Mutationen der einzelnen Gene werden die höheren Resistenzstufen erreicht. (Pothmann 1955). Cavalli (1952) hat beim Colistamm K 12 durch Kreuzungsversuche die Resistenzanlage gegen Chloramphenikol an mehreren Orten verteilt

gefunden. Einen gewissen Einfluß nehmen die Chemotherapeutika auf diese Resistenzentstehung dadurch, daß sie Bakterienpopulationen auf der ersten Resistenzstufe gegenüber den sensiblen Spielformen selektionieren.

b) Der Streptomycintyp – fakultativ one-step-pattern.

Bei Streptomycin und INH kann schon nach einer einzigen Passage eine Resistenz Resistenz sichtbar werden. Die Antibiotika des Streptomycintyps haben nur einen einzigen Einwirkungsmechanismus und die Resistenz ist nur an einer einzigen Stelle, oder wenigstens in nächster Umgebung lokalisiert.

c) Der obligate one-step-pattern ist selten und kommt bei solchen Populationen vor, die aus einem einzigen Stamm resultieren.

D Biochemische Ursachen der Resistenz.

Um die biochemischen Ursachen der Resistenz erkennen zu können muß der Wirkungsmechanismus der einzelnen chemotherapeutisch wirksamen Agentien bekannt sein. Die Wirkungsweise der Antibiotika ist wenig erforscht, gut dagegen der Wirkungsmechanismus bei Sulfonamiden (Wacker und Mitarbeiter 1954, 57, 58 a, 58 b, 59; u. v. a.). Teils als Hypothese und teils auf Versuchsergebnisse basierend, werden folgende Möglichkeiten als biochemische Ursachen der Resistenz angesehen:

I. Störung der Aufnahme und Bindung des Hemmstoffes.

a) Die Permeabilität der Bakterienwand ist für Chemotherapeutika herabgesetzt. Durch Isotopen konnte hierfür der Nachweis geführt werden (bei Davis u. a. 1952 a, Heilmayer 1954, Gillisen und Gillisen 1960).

b) Für den Wirkstoff ist das Bindungsvermögen der resistenten Zelle stark vermindert. Eagle (1954) konnte mit radioaktiven Isotopen eine gewisse Korrelation feststellen zwischen Sensibilität und Penicillinaufnahme. Bei bakteriostatischem Effekt binden alle sensiblen Bakterien etwa dieselbe Menge Penicillin (Stur 1957). Cooper (1955) kommt zu etwas anderen Ergebnissen. Sensible Keime nehmen viel Penicillin auf, resistente weniger.

c) Das Bindungsvermögen bei Resistanten kann auch derart verändert sein, daß die Receptoraffinität Fermentsystem – Substrat sehr stark, Fermentsystem-Chemotherapeutikum jedoch sehr locker ist (Wacker u. a. 1957/59; Davis u. a. 1952; Heilmayer 1954).

II. Umwandlung des Hemmstoffs in eine inaktive Form.

a) Durch adaptive Fermente kann das Chemotherapeutikum zerstört werden. Über einen penicillinzertörenden Stoff berichteten als erste Abraham u. a. 1940/41. Die Ergebnisse der folgenden Zeit über Penicillinasebildung (Bondi 1944a, 1944b, Kirby 1944, 1945, Woodruff u. a. 1945, Gilson u. a. 1948) differieren beträchtlich. Woodruff u. a. 1945 glauben, daß auch penicillinsensible Stämme Penicillinase bilden. Ortel (1955) konnte jedoch diese Annahme durch die Er-

gebnisse seines Doppellochtestes entkräften. Außerdem fand Ortel, daß die Penicillinasebildung ein Temperaturoptimum von 37° C. habe. Ob allerdings Fieberschübe von 39 bis 40° bei akuten Infektionen die Penicillinasebildung merklich hemmen ist nicht sicher.

Über eine Streptomycinase berichtet Grumbach (1951). Auch eine Chloramphenikol-Reduktase wurde beschrieben.

b) Die Wirkung mancher Hemmstoffe beruht auf einer Bildung von toxisch wirkenden H_2O_2 (Henneberg 1950). Durch Peroxydasefermente kann hier eine widerstandsfähige Population entstehen.

III. Umstellung des Stoffwechsels und des Fermentsystems.

a) Oft ist der Grund der Resistenz eine vermehrte Bildung des durch Chemotherapeutika verdrängten Wirkstoffes. Die sulfonamidresistenten Bakterien können durch Überproduktion der Paraaminobenzoesäure (PAB) die bakteriopstatische Wirkung der Sulfonamide aufheben. Die hohe Konzentration von PAB verdrängt dann das Sulfonamid.

b) Die hohe Konzentration von PAB kann auch durch Einsparen des Stoffwechselproduktes oder Fermentsystems bei anderen Stoffwechselabläufen oder durch einen verminderten Bedarf zustande kommen (Davis u. a. 1952, Heilmeyer 1954).

c) Die Änderung des gehemmten Stoffwechselweges kann die resistente Zelle vom Vorhandensein eines bestimmten Fermentsystems gänzlich unabhängig machen. Die blockierte Reaktion wird umgangen – by-path. Barbour (1950) konnte eine Änderung der Kohlenhydratfermentation bei resistenten Stämmen feststellen. Heiss (1955) berichtet über Chloramphenikol-Resistenz, bei denen die Zuckervergärung (vor allem Lactose) je nach Resistenzgrad vermißt wird. Hemmt ein Chemotherapeutikum die Aminosäureaufnahme, so kann durch eine Eigensynthese von Aminosäuren eine Resistenz resultieren (Gale 1948).

Bei dieser Vielzahl von Resistenzursachen muß bedacht werden, daß der Mechanismus mancher Antibiotikaeinwirkung oft mehrere Veränderungen im Stoffwechsel oder Fermentsystem verlangt, damit eine Resistenz entsteht. Sind diese zum Teil oder in der Gesamtheit erreicht, so wird der relativ resistente Stamm von dem Chemotherapeutikum selektioniert. Erst die Selektion macht die Resistenz sichtbar. Dabei müssen mindestenz 10% der Kultur resistent sein, damit die ganze Population als resistent imponiert. (Heilmeyer 1954, Presinger 1956).

Entsprechend der spezifischen Wirkungsmechanismen der einzelnen Antibiotika ist auch die Resistenz streng spezifisch. Haben nun zwei Antibiotika den gleichen Einwirkungsmechanismus (meist Strukturanaloga), so gilt das „Gesetz der Spezifität" (Heilmeyer 1954) nicht mehr, es liegt eine Kreuzresistenz vor. Diese wird am meisten beobachtet zwischen den Sulfonamidderivaten, den Tetracyclinen (Wright u. a. 1953/54, 1954, Monnier u. a. 1951), zwischen den Tetracyclinen und Chloramphenikol und zwischen Erythromycin und Carbomycin.

Die Kreuzresistenz kann reziprok sein oder nur in einer Richtung auftreten. Die Antibiotika mit Kreuzresistenz sind qualitativ in etwa gleich, quantitativ zeigen sie jedoch große Unterschiede (Love u. a. 1954). Auch konnte Welch u. a. (1954) Reedy u. a. (1955) und Minieri u. a. (1953/54) zeigen, daß eine Kreuzresistenz keineswegs immer auftreten muß. Eine gleichzeitige Resistenz gegen mehrere Antibiotika mit völlig verschiedenen Angriffspunkten im Stoffwechselgeschehen setzt immer eine einzelne Mutation gegen jedes der Chemotherapeutika voraus. Monnier u. a. (1951) Kaipanen (1951) und Walter (1952) stellten fest, daß eine Resistenz gegen Streptomycin eine erhöhte Sensibilität gegen Chlor- und Oxytetracyclin zur Folge hätten. Durch die Umstellung des Fermentsystems bei resistenten Varianten kann an einer anderen Stelle (hier am Angriffspunkt des Oxy- oder Chlortetracyclins) ein locus minoris resistentiae entstehen und so die erhöhte Sensibilität verursachen.

E Die Morphologie und Physiologie resistenter Keime.

Sehr unsicher ist, ob die Resistenz bakterieller Keime mit bestimmten morphologischen Änderugnen einhergeht. Hunter u. a. (1950) beschreiben die Morphologie eines resistenten Staphylococcus aureus-Stammes als pleomorph, mit Vergrößerung der Zelle einhergehend und die Kern-Plasma-Relation zu Gunsten des Kernes verschoben. Für die Resistenz charakteristische Veränderungen können aber nicht beobachtet werden. Wir sehen die gleichen Bilder, wie sie durch Antibiotikaeinwirkung und Mangelnährböden entstehen: Verlust der Kapselsubstanz, Geißelverlust, Änderung der Kolonieform, usw. Alle diese Veränderungen werden mehr bei Streptomycin- und Penicillinresistenz beobachtet und weniger bei Tetracyclinresistenz (Mc Veight und Hobdy 1952).

Die biochemischen Ursachen der Resistenz beruhen alle auf einer veränderten Physiologie bei resistenten Keimen. Erwähnenswert ist noch die veränderte Gramfärbbarkeit, oftmaliger Hämolyseverlust bei hämolysierenden Keimen, Pigmentationsverlust (Welsch 1955) und das oft veränderte Reduktionsvermögen. Auf die verminderte Wachstumsrate wurde schon hingewiesen.

Die Literatur berichtet noch über die verschiedensten physiologischen Änderungen bei resistenten Keimen, Änderungen in der Serologie, im Phagentyp usw. Alle Beobachtungen jedoch werden auch wieder verneint.

Große Beachtung bei den Klinikern fand die Mitteilung, resistente Keime verlören einen Großteil ihrer Virulenz (Walter 1952, Meissner 1953, 1954, Veltmann 1957). Zuerst wurde dieses Phänomen nur an einzelnen Stämmen beobachtet und dann auf alle Stämme ausgedehnt (Wilde 1953). Die Klinik hat aber diese Annahmen nicht bestätigt. Bei einzelnen Bakterienarten mag eine Virulenzminderung vorhanden sein, dies berechtigt jedoch nicht, bei allen pathogenen Keimen dieses Phänomen zu erwarten. „Virulenz und Pathogenität sind nicht identisch mit Resistenz" (Eyer 1958). Für die Klinik wäre es sehr erfreulich, mit der Resistenz eine Avirulenz einzutauschen. Die Resistenzentwicklung wäre dann ein erstrebenswerter Zustand.

F Die Epidemiologie der Resistenz.

Die klinisch-epidemiologisch bedeutsame, seuchenhafte Ausbreitung resistenter Varianten in Krankenhäusern nennt man Hospitalismus.

I. Entstehung des Hospitalismus.

Da die Resistenz fast nie mit einer stärkeren Virulenzminderung einhergeht, ist sie vorallem für den Kliniker zum epidemiologischen Problem geworden. Die Anwendung von antimikrobiellen Chemotherapeutikas führt durch die „Selektion of the fittest" (Wilde 1953) zur Vermehrung und Verschleppung der resistenten Keime (Heilmeyer 1954, Linzenmeier 1960, Hofmann u. a. 1959), und so zu einer neuen Form des Hospitalismus (Kikuth 1957, Kunz 1957). Der infektiöse Hospitalismus ist das Resultat sehr komplexer Vorgänge (Eyer 1958, Kikuth 1960). Immer müssen mehrere Vorbedingungen erfüllt werden, damit daraus eine Komplikation im Sinne des Hospitalismus erfolgt. Eine gegliederte Darstellung der Ursachen wird also der Situation nicht ganz gerecht. Trotzdem sollen die wichtigsten Ursachen, die zum Bild des Hospitalismus führen – unspezifische Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie nach Lindner (1955) – kurz beleuchtet werden.

a) Die Maskierung akuter Krankheiten. „Antibiotika sind keine Antipyretika" (Krautwald 1956). Wenn eine akute Krankheit sofort den Reflex „Antibiotikatherapie" auslöst, so bedeutet das den ersten Schritt zum Hospitalismus: Typische Krankheitssymptome werden maskiert, die akuten Krankheiten treten unter veränderten Bildern auf, klinisch imponiert oft eine Besserung des Allgemeinbefindens, mit Temperaturrückgang und Abklingen der Entzündungserscheinungen. Dies alles verleitet nun sehr leicht dazu, die Schwere des Krankheitsbildes zu verkennen und erforderliche chirurgische Maßnahmen (Appendektomie, Abscesspaltung, Cholezystektomie usw.) hinauszuschieben. Die antibiotische Therapie kann aber niemals den chirurgischen Eingriff ersetzen, ihn nur unterstützen. Die akute Krankheit nimmt einen protrahierten Verlauf mit der Möglichkeit der Selektion resistenter Keime und anderer Komplikationen.

b) Florawechsel: Durch die Elimination der physiologischen Darmflora tritt eine Störung des biologischen Gleichgewichts ein und pathogene Populationen, die sonst durch den Antagonismus der symbiontischen Mikroorganismen nur eine untergeordnete Rolle spielen (Proteus, Pseudomonas, Staphylokokken usw.), können sich durchsetzen und den ganzen Darm überwuchern. Diese Erscheinung tritt meist nach per oraler Gabe von Breitbandantibiotika auf und ist häufig harmlos, kann aber manchmal zu einer gefürchteten Sekundärinfektion des Darmtraktus führen. Die Ergebnisse von Knothe (1957) zeigen, daß sehr große individuelle Schwankungen vorkommen. Den größten depressiven Effekt bei Coliformen sah Knothe bei Oxytetracyclin, wohl ausgelöst durch die geringere Resorption im Verdauungstrakt. Nach neuesten Untersuchungen dürfte aber die Unterdrückung der Coliformen für eine Hospitalinfektion nicht ursächlich beteiligt sein, denn der Anteil der Coli an der symbiontischen Darmflora beträgt nur 1–9% (Bodechtel 1961).

c) Superinfektion. Die Superinfektion ist eine sich während der Antibiotikatherapie aufpfropfende Infektion von außen her durch resistente Erreger. Die Primärinfektionen klingen meist schnell ab, aber sofort beginnt eine Invasion resistenter Keime in den Ort der Primärinfektion oder in ein anderes Organ. Die Quelle solcher resistenter Stämme ist das Klinikpersonal, zahlreiche Gebrauchsgegenstände (Narkoseapparate, Katheter, Urinflaschen usw.), Matratzen und Bettwäsche.

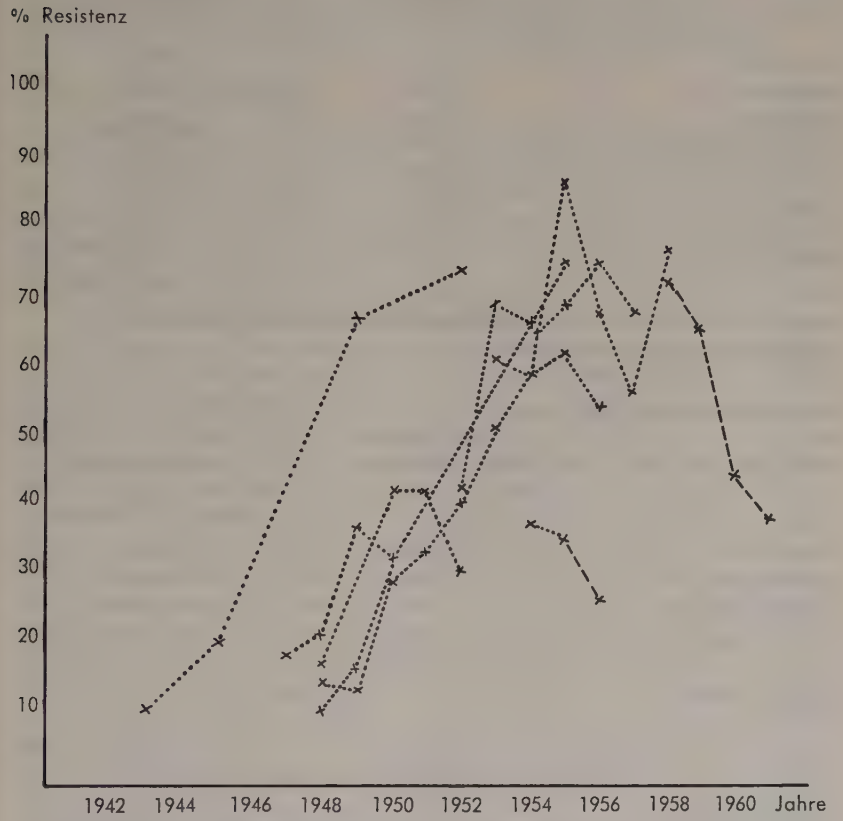
Der resistente Anteil an den pathogenen Keimen ist seit Einführen der Antibiotika in der Klinik durch Selektion vorher spontanmutierter Stämme zunächst ständig angestiegen (Tabelle 1). Verfolgt man aber die Kurven der einzelnen Autoren so stellt man sehr häufig einen Gipfelpunkt fest und dann ein Zurückgehen der Resistenzquote. Unsere Ergebnisse zeigen dieses Phänomen sehr deutlich. An Hand dieser Ergebnisse kann man einen, wohl durch Gegenmaßnahmen erreichten Stillstand der Penicillinresistenzzunahme vermuten (Weil 1955), der je nach der Klinik früher oder später eintritt. Z. B. stehen penicillinsensible Staphylokokken aus dem Krankenhausmilieu in einem dynamischen Gleichgewicht von etwa 4 : 1 (Linzenmeier 1960). Das Gleichgewicht ist abhängig von der Art der Antibiotikatherapie, wie Knörr und Wallner (1956 und 1957) zeigen konnten (Tab. II) und vom Verbrauch der Antibiotika. Naturgemäß sind also Kliniken mit großem Antibiotikaverbrauch mehr belastet als Rekonvaleszentenhäuser, diagnostische und psychiatrische Abteilungen. Die Gefahr für den Patienten, während des Klinikaufenthaltes resistente Keime zu accquirieren, ist also verschieden groß (Tab. III). Linzenmeier (1957, 1960), Papanagiotou (1956 a und b) und Heim (1957) konnten auf etwas anderen Wegen zu den gleichen Ergebnissen kommen.

Am häufigsten werden Superinfektionen des Respirationstraktes beobachtet. Es folgen Superinfektionen der Haut, Operationswunden, Harnwege, Gallenwege und anderer Organe. In der chirurgischen Klinik müssen auch die gehäuft auftretenden postoperativen Parotitiden als Superinfektion aufgefaßt werden.

d) Mycosen. (Candida, Monilia). Die ursächliche Grundlage für das Auftreten von Mycosen ist die Depression der symbiontischen Darmflora; aber es hat auch den Anschein, daß Tetracyclin die Virulenz von Candida albicans noch vermehrt (Seligman 1952). Der ungünstige Vitaminhaushalt wirkt ebenfalls begünstigend zum Auftreten von Mycosen. Daß bei solch geschwächten Patienten eine zusätzliche Superinfektion auftreten kann, ist verständlich.

e) Die Widerstandslosigkeit des Patienten. Es wäre falsch, nur die unspezifischen Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie und die Anreicherung besonders resistenter Keime im Krankenhausmilieu für das Auftreten von Hospitalinfektionen anschuldigen zu wollen. Linzenmeier (1960) weist neben den resistenten Keimen auch auf die große Zahl operativer und diagnostischer Eingriffe und auf die Widerstandslosigkeit alter Patienten unter Antidiabetika-Antihistaminika und NNR-präparate hin, die eine Superinfektion begünstigen. Die veränderte physiologische Darmflora kann der Ursprung einer Hypovitaminose sein (Vitamin K, B-komplex), die wiederum die Widerstandskraft

schwächt. Gelegentlich auftretende zusätzliche Mycosen erhöhen außerdem den Vitaminbedarf des Organismus beträchtlich. Lammers (1957) sieht in der Vernichtung körpereigener Bakterien – „körpereigene Antibiotika" – eine wesentliche Voraussetzung für den Widerstandsverlust.



Tab. 1: Verlauf der Resistenz gegen Penicillin bei Staphylokkus pyogenes aureus in Prozent seit klinischer Verwendung von Penicillin. Ergebnisse der Autoren:

1. Haviland	(1953)	2. Heilmeier	(1951/52)
3. Warnecke	(1956)	4. Ortel	(1955)
5. Meleney	(1953)	6. Weber	(1953)
7. Peter	(1960)	8. Schall	(1957)
9. Linzenmeier	(1960)	10. Weil	(1955)

11. – – – – = unsere Ergebnisse.
12. Zischka W., zit. bei Kunz (1957).

	1955—56 wahllose AB-Ther. Resist. in %	1956—57 gezielte AB-Ther. Resist. in %
Penicillin	87%	73%
Streptomycin	72%	26%
Tetracyclin	63%	24%
Oxytetracycl.	59%	32%
Chlorotetrac.	59%	20%
Chloramphen.	38%	15%
Erythromycin	10%	4%
Oleandomycin	—	4%

Tab. 2: Die Abhängigkeit der Resistenzzunahme von der Therapieart. (Nach Knörr und Wallner 1957)

Frauenklinik	Bei Kranken-hausaufnahme in %	Nach 4 Tg. Krk. hausaufenthalt in %
Penicillin	17%	77%
Streptomycin	8%	49%
Oxytetracyclin	7%	53%
Chlorotetracycl.	9%	61%
Chirurg. Klinik		
Penicillin	10%	78%
Streptomycin	11%	71%
Oxytetracyclin	5%	42%
Chlorotetracycl.	7%	48%
Psychiatr. Klinik		
Penicillin	3%	10%
Streptomycin	1%	7%
Oxytetracyclin	1%	2%
Chlorotetracycl.	1%	1%

Tab. 3: Die Zunahme resistenter Staphylokken im Nasen - Rachenraum bei Krankenhausaufenthalt (nach Berker und Napp 1953).

f) Hygieneprobleme. Betrafen die bisherigen Punkte die Bakterienpopulation und den Patienten, so dürfen nicht die hygienischen Voraussetzungen vergessen werden, denn gerade sie sind es, die geändert und verbessert werden können und so das Problem des Hospitalismus einer Lösung sehr nahe bringen. Ehlert (1958) schuldigt unsauberes Arbeiten an, Eyer (1958) sieht in Raum- und Personalmangel eine wichtige Ursache für das Auftreten des Hospitalismus.

II. Formen des Hospitalismus.

a) Die sekundäre Infektion chirurgischer Operationen mit resistenten Keimen. Jede Operation erschüttert das biologische Gleichgewicht des Organismus. Eine Invasion von Bakterien in das Wundgebiet ist dadurch erleichtert. Von großer Bedeutung ist, ob das Gewebe, an dem der Eingriff ausgeführt wird, steril ist, von körpereigener Bakterienflora oder von außen her durch pathogene Keime besiedelt wird.

aa) Aseptische Operationen. Lindner (1956) gibt bei den üblichen aseptischen Operationen (Strumektomie, Herniotomie, Operationen in serösen Höhlen und in Weichteilgeweben usw.) eine Wundkomplikation in zwei bis sechs Prozent an. (Pulaski 1955 2%). Wir haben aus 46 Wundkomplikationen nach aseptischen Operationen das Infektionsmaterial bakteriologisch aufarbeiten und gegen Antibiotika testen lassen. Die beteiligten Keime sind aus Tab. 4 ersichtlich. Die Testergebnisse der dabei gefundenen Staphylococcus pyogenes aureus-Stämme zeigen, verglichen mit den Ergebnissen sämtlicher, in der Zeit 1958–1961 in der Klinik isolierten Staphylococcus pyogenes aureus-Stämme stark erhöhte Resistenzquoten (Tab. 5). Die Zahlen der anderen, bei Wundinfektionen beteiligten Keime sind zu gering, als daß man sie zu einem Vergleich heranziehen könnte. Jedoch sind ein Teil der Stämme (Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa) von sich aus schon mit einer erhöhten Resistenz als physiologisches Merkmal behaftet. Da eine prophylaktische Antibiotikatherapie bei Operationen in sterilem Gewebe nicht üblich ist – Ausnahme intrakranielle und thorakale Eingriffe –, kann das hochresistente Infektionsmaterial nicht erst am Ort der Infektion entstanden sein, sondern wurde von außen her als Superinfektion accquieriert. Eine secundäre Wundinfektion nach aseptischen Operationen ist also fast immer eine Folge des Hospitalismus. Der Wert der Testung in solchen Fällen wird später erörtert.

bb) Die Secundärinfektion nach Eingriffen in keimbesiedeltem Gewebe. Bei Eingriffen in keimbesiedeltem Gewebe ist die Gefahr einer postoperativen Wundkomplikation natürlich um Vieles größer. Aber durch die meist schon prophylaktische Anwendung chemotherapeutisch wirksamer Substanzen kann hier die Secundärinfektion auf 10–40% gedrückt werden (Kikuth 1957). Eine verzögerte Wundheilung durch Blutkoagula, schlechte Fadeneinheilung, nekrotisches Gewebe, schlechte Blutversorgung u. a. kann der Antibiotikatherapie entgegen wirken und durch mechanische oder chemische Abhaltung der per oral oder parenteral gegebenen Antibiotika vom Infektionsherd, den Gewebsspiegel so niedrig halten, daß eine bakteriostatische Wirkung nicht zustande

	Absolute Zahl	Prozent-anteil
Staph. pyog. aureus	30	53,6
Escher. coli cim.	8	14,3
Proteus vulgaris	6	10,7
Streptokokken	4	7,1
Pseudom. aerug.	2	3,6
Streptok. liquef.	2	3,6
Andere Keime	4	7,1
	56	100,0

Tab. 4: Beteiligte Keime bei 46 secundären Wundkomplikationen mit 56 Keimen (37 Mono- und 9 Mischinfektionen) nach aseptischen Operationen.

	Bei sec. Infektion isoliert			1958—1961 isoliert		
	getest. Zahl	resist. Zahl	resist. %	getest. Zahl	resist. Zahl	resist. %
Penicillin	30	26	86,6	246	148	60,2
Streptomycin	30	18	60,0	246	69	28,1
Tetracyclin	30	16	53,3	246	50	20,7
Oxytetracyclin	30	16	53,3	246	48	19,5
Chloramphenicol	30	3	10,0	246	14	5,7
Erythromycin	30	2	6,7	246	7	2,8
Inamycin	30	—	—	246	1	0,4
Neomycin	30	1	3,3	246	7	2,8
Sigmamycin	30	—	—	246	3	1,2
Kanamycin	25	1	4,0	176	5	2,8
Supronal	18	14	77,8	151	103	68,2
Dosulfin	11	9	81,7	100	82	82,0
Euvernil	18	17	94,2	148	119	80,4
Lederkyn	14	10	71,5	90	35	39,0
Gantrisin	14	7	50,0	90	37	41,1

Tab. 5: Vergleich des Resistenzanteils von Staph. pyogenes aureus, isoliert bei sec. Wundinfektionen nach aseptischen Operationen mit dem Resistenzanteil sämtlicher in der Zeit 1958–1961 isolierten Staph. pyogenes aureus.

kommen kann. Bemerkenswert ist hier aber doch, daß nach diesen operativen Eingriffen eine Superinfektion mit resistenten Keimen bei uns weniger gesehen wurden, als nach aseptischen Operationen. Die Wundkomplikationen wurden

hier meist durch die ortsständigen Keime verursacht. Daß der Antagonismus der physiologischen Bakterienflora gegen pathogene Keime, wie er im Darmlumen das Gleichgewicht stabil erhält, auch hier wirksam ist, ist sehr wahrscheinlich.

b) Enterocolitiden. In seltenen Fällen kann man zwischen dem 4. und 8. Tag der oralen Antibiotikatherapie Darmerscheinungen beobachten mit starken Diarrhöen, Kreislaufkollaps und Exsikkose. Ursache dieser Erscheinung ist die Eliminierung der Darmflora, womit die Hemmung der pathogenen Keime durchbrochen ist und diese den ganzen Darm überwuchern können. Am häufigsten lassen sich hochresistente enterotoxinbildende Staphylokokken (Kunz 1957), Typen der Dyspepsie-Coli (Linzenmeier 1960), Proteus vulgaris (Rieckert 1955) und Pseudomonas aeruginosa (Liebegott u. a. 1955) isolieren. Der oft foudroyante Verlauf innerhalb von 24–48 Stunden läßt auch an eine Beteiligung freiwerdender Produkte aus den absterbenden apathogenen Darmkeimen denken (Rieckert 1955, Fischer 1958). Kunz (1957) unterscheidet nach Janbon u. a. (1952):

1. Das choleriforme Syndrom, das, wie der Name sagt, die Symptomatologie der Cholera aufweist: profuse Durchfälle, Exsikkose mit Kreislaufssymptomen, Abdominalbeschwerden und Darmparese, eventuell Fieber.

2. Die hypertoxische Darmparalyse, bei der neben den vorherigen Symptomen der akute Kreislaufkollaps im Vordergrund steht.

Pathologisch läßt sich eine pseudomenbranöse, nekrotisierende Enterocolitis und oft eine Entfettung der Nebennierenrinde feststellen. Wir konnten nach Antibiotikatherapie nie solche Erscheinungsbilder beobachten, vielleicht durch die Befolgung der 4-Tagesregel nach Andina (1956), die fordert, die Dauer einer per oralen Antibiotika-Prophylaxe und einer üblichen Antibiotikatherapie höchstens auf 4 Tage auszudehnen.

In der Literatur stellt Kunz (1957) 60 Fälle vor mit einer Mortalität von 65%. Kikuth (1957) lehnt deshalb eine kritiklose Antibiotikaprophylaxe ab. Die Therapie dieser Komplikationen besteht zunächst in der Bekämpfung des Kreislaufkollapses mit Infusionen und Nebennierenrindenpräparaten, dabei müssen die Infusionen so gewählt werden, daß der Elektrolythaushalt normalisiert wird. Die Erreger, die die Katastrophe verursacht haben, müssen antibiotisch bekämpft werden. In der Literatur werden die gegen resistente Staphylococcus pyogenes aureus-Stämme meist noch wirksamen „Reserveantibiotika" empfohlen, wie Erythromycin, Carbomycin, Oleandomycin oder Spiramycin, auch Bacitracin und Neomycin. Eine sofortige In-vitro-Testung von aus Stuhl isolierten Keimen ist unbedingt erforderlich, damit auch das ev. Vorhandensein von Pseudomonas aeruginoa oder Proteus vulgaris erkannt und je nach dem Testergebnis behandelt werden kann. Wichtiger ist aber die Eliminierung resistenter Staphylokokken. Oft verschwinden dann die Pseudomonas- und Proteusgruppen wieder von selbst.

III. Die Verhinderung des Hospitalismus und seiner Folgen.

Besser als jede Therapie der Hospitalinfektionen und ihrer Folgen ist, es gar nicht so weit kommen lassen. Durch die Kenntnis der hauptsächlichsten Ursachen ist es uns möglich geworden, die weitere Ausbreitung des Hospitalismus zu verhindern.

a) Hygienische Gegenmaßnahmen. Von vielen Autoren (Eyer 1958, Lammers 1958, Elert 1958, Aschenbrenner u. a. 1958, Brugsch 1958) wurde darauf hingewiesen, daß der Hospitalismus in erster Linie ein hygienisches Problem darstellt und deshalb auch vorallem mit hygienischen Maßnahmen bekämpft werden muß.

aa) Asepsis und Antisepsis: Auch in der Antibiotikaära muß Asepsis und Antisepsis oberstes Gesetz chirurgischen Handelns sein. Diese dürfen aber nicht nur auf den Operationssaal, oder gar nur auf das chirurgische Besteck beschränkt bleiben. Bei gehäuft auftretenden Wundinfektionen muß die Sterilität der Nahtmaterialien überprüft werden. Bronchopneumonien können ihre Quelle in schlecht oder gar nicht antiseptisch behandelten Narkoseapparaten haben. In jedem Operationssaal sollen zur Eiterabsaugung und zur Blutabsaugung verschiedene Apparate zur Verfügung stehen (Linzenmeier 1957). Das Behandeln der Böden und Bettgestelle mit Desinfektionsmitteln, die den Staub und die darin befindlichen Bakterien binden, verhindern weitgehend eine Infektion auf diesem Wege. Kikuth (1957) und Linzenmeier (1957) fordern eine Luftentkeimung mit Aerosolen oder UV-Licht. Hier wird allerdings die Kostenfrage bei vielen Krankenhäusern der Durchführung entgegenstehen. Nach den Ergebnissen von Meleney u. a. (1957) ist eine absolute Sterilität des Operationssaales wichtiger als jede Prophylaxe im Krankenzimmer, denn durch Testung ergab sich, daß 75% der aseptischen Operationen schon während der Operation oder während des Verbindens im Operationssaal inficiert wurden, und nur 25% durch Verbinden auf den Stationen.

bb) Raumfaktor: Schall u. a. (1957) weisen auf den Vorteil kleiner Pflegeeinheiten hin. Diese Räume mit geringer Bettenzahl können von Zeit zu Zeit frei gemacht und einer gründlichen Desinfektion unterzogen werden. Tritt in einem Zimmer eine Hospitalinfektion auf, so muß eine Isoliermöglichkeit vorhanden sein (Linzenmeier 1957) und das Zimmer durch Formaldehydverdampfung desinfiziert werden (Schall u. a. 1957, Elert 1958).

cc) Personalfaktor: Bifi-Gentili u. a. (1956) Papanagiotou u. a. (1956 a, 1956 b), Kikuth u. a. (1957), Lindner (1956, 1957), Schall (1956), Schall u. a. (1957), Kourrias u. a. (1959), Maurer (1958) u. v. a. befaßten sich mit dem Problem der Keimträger und Keimstreuer unter dem Klinikpersonal. Ihre Ergebnisse zeigen, daß zwischen 30 und 65% des Pflegepersonals Träger resistenter Staphylococcusstämme sind. Tab. 3 zeigt ein indirektes Bild von der Verbreitung resistenter Staphylokokken unter dem Klinikpersonal. Die Resistenz dieser Stämme beschränkt sich nicht auf Penicillin sondern erstreckt sich auch auf Streptomycin, die Tetracycline und Chloramphenicol. Bei dem akuten Mangel an Pflegepersonal läßt sich die Forderung der „Eliminierung von Keimträgern"

nicht durchführen. Dagegen ist es möglich, das Personal in Abständen zu kontrollieren und die Keimstreuer für eine längere Zeit von chirurgischen Stationen fern zu halten. Jedenfalls dürfen sie den Operationssaal nur mit einem Mund- und Nasenschutz betreten. Schall u. a. (1957) berichten aus einer Kinderklinik, daß 30,2% der manifesten Staphylokokkeninfektionen in der Klinik erworben wurden. Die Autoren stellen dabei den Personalfaktor in den Vordergrund. Es mag sein, daß der Kontakt Pflegepersonal-Patient in einer Kinderklinik größer ist als in anderen Abteilungen. Die Bedeutung der Keimstreuer ist aber deswegen nicht weniger wichtig. Der Vorschlag Schalls (1956) mit Tromalyt-Inhalationen die resistenten Staphylokokken im Nasen- Rachenraum zu beseitigen, muß erst durch langdauernde Erfolge gestützt werden. Es ist nicht im Interesse des Pflegepersonals, die Eliminierung der Staphylokokken durch eine ev. Überwucherung mit anderen ubiquitären Stämmen (Pseudomonas) zu erkaufen. Yow (1952) jedenfalls glaubt, daß eine breite Anwendung von Chemotherapeutika diesen relativ apathogenen Keimen ein Eindringen in den Körper ermöglicht.

b) Maßnahmen gegen die Resistenzentwicklung. Sind die hygienischen Gegenmaßnahmen vor allem darauf bedacht, eine Infektion mit vorhandenen resistenten Keimen zu verhindern, so muß hier versucht werden, die Resistenzentwicklung von Keimen möglichst zu verhindern oder wenigstens zu verzögern.

aa) Strenge Indikation. Der Wert einer strengen Indikation zur Verhütung der Resistenz ist aus Tab. 2 ersichtlich. Die Resistenzsteigerung ist proportional dem Antibiotikaverbrauch (siehe auch Tab. 3). Nach Berichten von Thorban (1956) wurden 1953 in den USA an antibiotisch wirksamen Chemotherapeutika produziert: 341 t Penicillin, 194 t Streptomycin, 199 t sonstige Antibiotika und 2116 t Sulfonamide. Garrod (1955) behauptet 95–99% der Patienten werden dort unnötig mit Antibiotika behandelt. Krautwald (1956) hat eine völlig überflüssige Penicillintherapie in ca. 30% der Fälle angegeben und fordert deshalb eine strenge Indikation zur Antibiotikatherapie. Am meisten gilt diese Forderung für die prophylaktische Anwendung, denn gerade hier wird oft des Guten zuviel getan. In der „Allgemeinen und Speziellen chir. Operationslehre" (Kirschner, Guleke, Zenker), im „Lehrbuch der Chirurgie" (Hellner, Nissen, Voßschulte), im „Lehrbuch der Chirurgie" (Garré, Stich, Bauer), im „Grundriß der gesamten Chirurgie" (Holle), ferner u. a. (1955), Pulaski (1955) und Lindner (1956) werden Übersichten herausgearbeitet zur Indikationsstellung der prophylaktischen Anwendung von Chemotherapeutika bei chir. Eingriffen. Darnach kann folgende Zusammenfassung gegeben werden:

1. Traumatologie: G r o ß e, vielbuchtige, zerfetzte Wunden, Wunden mit starker Verschmutzung, große Verletzungen in der Nähe von Sehnen und Gelenken. Schußverletzungen, Höhlenverletzungen. Große Verbrennungen, bereits infizierte Wunden.

2. Operationen in von Mikroorganismen besiedelten Körpergebieten (Darm, Magen, Pharynx, Lunge).

3. Operationen die zu einer reflektorischen Einschränkung der Atmung führen (Oberbauch, Zwerchfell, Mediastinum).

4. Operationen mit großen Wundflächen (Thorakoplastik, plastische Eingriffe, Verbrennungen).

5. Operationen, die trotz einer Infektion (Tonsillitis, Sinusitis, Otitis media usw.) durchgeführt werden müssen.

6. Operationen zur Beseitigung von vorhandenen mechanischen und anatomischen Veränderungen in den Harnwegen (Strikturen, Steine, Hydronephrose).

7. Operationen an Patienten mit Herzklappenerkrankungen. Neben der prophylaktischen Anwendung der Chemotherapeutika ist die therapeutische Antibiotikagabe ebenso einer strengen Indikation unterworfen. Unter dem Thema „Die Maskierung akuter Krankheiten" wurde darauf schon kurz hingewiesen. Bei der Darstellung einzelner Krankheitsbilder wird darauf nochmals näher eingegangen.

bb) Maximal wirksame Dosierung (Heilmeyer 1954). Eine Antibiotikatherapie, die unregelmäßig und unkonsequenz durchgeführt wird, ist schlechter als keine Chemotherapie. Das chemisch wirksame Agens erreicht im Gewebe nur eine unterschwellige Konzentration und wird die relativ stabilen Keime der Bakterienflora selektionieren. Marwyk 1948 konnte durch Invtirotestung sogar eine wachstumsstimulierende Wirkung unterschwelliger Antibiotikadosen aufzeigen. Vor allem ist es sehr wichtig, die Therapie bis zum Ende mit der gleichen Intensität durchzuführen und nicht auszuschleichen. Bei oraler Applikation ist es nicht nötig, möglichst hohe Einzeldosierungen zu geben. Viel wichtiger sind häufigere und kleinere Dosierungen, denn eine hohe orale Dosis führt oft wegen der begrenzten Resorptionskapazität des Darmes (z. B. bei Tetracyclinen – Knothe 1958) nicht zu höheren Blutspiegelwerten. Die im Darm verbleibende Menge kann außerdem zu Nebenwirkungen führen.

cc) Lokale Antibiotikaanwendung. Wenn irgendwie möglich, soll eine lokale Anwendung von hierzu geeigneten antibiotisch wirksamen Chemotherapeutika versucht werden (Linzenmeier 1957). Bei Berücksichtigung der von Baron (1956) geforderten Faktoren (keine Hohlräume, gute Drainage, Vermeiden von Nekrosen, hautfreundliches Verbandsmaterial) verhindern Lokalantibiotika eine postoperative Wundinfektion vielfach besser als alle Breitbandantibiotika (Schwarz 1958). Schmidt und Ortel (1956) konnten die günstigere Lage der Lokalantibiotika durch die höhere Konzentration mit In-vitro-Testungen beweisen. Auch die Klinik berichtet über gute Erfolge (Kós 1955, Axhausen 1957). Hierzu geeignete Chemotherapeutika führt Tab. 6 auf.

Unterstützend zur lokalen Antibiotikatherapie wird die lokale Verabreichung von Streptokinase-Streptodornase-Gemischen (Varidase WZ) gegeben (Pflanz u. a. 1952, Hofmann u. a. 1959). Münzebrock u. a. (1955) stellten eine bessere Erfolgsquote fest, wenn mit den Antibiotikas Trypsin lokal verabreicht wurde. Tierexperimente bestätigten höhere Antibiotikakonzentrationen im Gewebe. In neuerer Zeit werden antibiotisch wirksame Spezialitäten angeboten, die Cortison enthalten. Die günstige Wirkung des Cortisons wird aber hier meist in zu hellem Licht gesehen.

dd) Häufiger Wechsel der Antibiotika. Ein häufiges Wechseln der verschiedenen Antibiotika wird vielfach empfohlen (Die Erfolge resultieren aus dem niedrigeren Verbrauch des Einzelantibiotikums). Eine von Maurer (1957) geforderte langphasige Schaukeltherapie wird sich jedoch kaum durchführen lassen, denn einzelne Antibiotika können nicht gesperrt werden. Dagegen sollen immer einige Antibiotika in Reserve gehalten werden für ev. Notfälle.

ee) Entwicklung neuer Antibiotika. Verträglichkeit, Wirksamkeit, Toxizität, Stabilität usw. setzen der Einführung neuer Antibiotika in der Klinik Grenzen. Von Vorteil sind Antibiotika mit Wirkungsspitze gegen bestimmte Bakterienarten Neomycin gegen Proteus, Polymyxin B und Colistin gegen Pseudomonas).

ff) Antibiotikakombinationen. Klinische und experimentelle Untersuchungen mit Antibiotikakombinationen haben in gewissen Fällen Vorteile ergeben:

1. Verringerte Dosis bei gleichbleibender Wirkung – Potenzierender Effekt.
2. Herabsetzung der Toxizität und der Nebenerscheinungen wegen der geringerer Dois.

	Wund-gewebe	Körp. höhle	Gelenk-höhle
Penicillin	+	+	+
Streptomycin	+	+	+
Oxytetracyclin	+	+	
Chlortetracyclin	+		
Chloramphenikol	+	+	+
Polymyxcin B	+	+	
Neomycin	+		
Bacitracin	+		
Thyrothicin	+		
Sulfonamide	+	+	+
Nitrofurane	+		

Tab. 6: Die Antibiotika mit möglicher lokaler Anwendung.

3. Erweiterung des Wirkungsspektrums durch gegenseitige Ergänzung.
4. Verzögerte Resistenzentwicklung.

Jawetz u. a. (1951, 1952a, 1952b, 1952c, 1952d) geben 4 Möglichkeiten an für den Effekt bei Antibiotikakombinationen. Der Effekt kann sein:

1. Indifferent, d.h. die Wirkung ist gleichbleibend mit der Einzelkomponente.
2. Additiv, d. h. die Einzelkomponenten addieren sich in ihrer Wirkung.
3. Synergistisch, hier geht die Wirkung über die Summation der Einzelkomponenten hinaus.
4. Antagonistisch, die Wirkung der Kombination ist geringer als die Einzelkomponente.

Jawetz und Gunnison (1952c, 1952d) teilen die Antibiotika in zwei Gruppen ein: Bakterizide: Penicillin, Streptomycin, Neomycin Bacitracin. Bakteriostatika: Tetracyclin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Chloramphenikol, Erytromycin, Carbomycin, Novobiocin, Cycloserin. Kombinationen mit Antibiotika der baktericiden Gruppe werden in vitro indifferent oder synergetisch, nie antagonistisch wirken; Kombinationen mit Antibiotika der bakteriostatischen Gruppe wirken meist additiv, nie antagonistisch; Kombinationen mit Antibiotika der baktericiden und bakteriostatischen Gruppe können indifferent, synergistisch oder antagonistisch wirken. Nun fand aber Knapp u. a. (1955) und Knothe (1958), daß die Bakterienart Einfluß auf den Effekt hat. Eine Kombination kann auf eine Bakterienspezies synergistisch, bei einer anderen antagonistisch wirken. Es überrascht deshalb nicht, wenn beinahe sämtliche möglichen Kombinationen sowohl als Synergisten als auch als Antagonisten beschrieben wurden. (Hunter 1950, Lepper u. a. 1951, Jawetz u. a. 1951, 1952a, Rantz und Randall 1952, Walch 1953, Wilde 1953, Martin u. a. 1953, Schloßberger u. a. 1954, Klein u. a. 1955, Bickel 1955, Ritzerfeld 1955, Leemann 1956, Wiesmann 1957, Marwyck 1957/58, Fürész u. a. 1958, Knothe u. a. 1958). Für einige Kombinationen steht nach den Ergebnissen der klinischen und experimentellen Untersuchungen oben genannter Autoren der synergistische Effekt fest:

Staphylokokken:	Penicillin	+ Novobiocin
	Penicillin	+ Streptomycin
	Tetracyclin	+ Oleandomycin
	Tetracyclin	+ Novobiocin
	Penicillin	+ Bacitracin
Streptokokken:	Streptomycin	+ Erythromycin
	Neomycin	+ Bacitracin
Enterokokken:	Penicillin	+ Streptomycin
	Streptomycin	+ Chloramphenikol
Coliforme:	Penicillin	+ Tetracyclin
Proteus:	Penicillin	+ Neomycin
Pseudomonas:	Streptomycin	+ Oxytetracyclin
	Oxytetracyclin	+ Polymyxin B
	Tetracyclin	+ Chloramphenikol + Oxytetracyclin

Besser als die Anwendung fabrikmäßig hergestellter Spezialitäten ist die individuelle Dosierung bei Antibiotikakombinationen. Einheitlicher wird der günstige Effekt bei Kombinationen zwischen Antibiotika und Sulfonamiden beurteilt. (Zenker u. a. 1950, Domagk 1951, Meythaler u. a. 1952). Einen ausgesprochenen Antagonismus jedenfalls fand Richter (1952) nie.

Das Hinauszögern der Resistenzentwicklung, die von vielen Autoren bestätigt wird (Domagk 1951, Walter 1952, Heilmeyer 1954, Kikuth u. a. 1954), kann ebenso erklärt werden, wie die langsame Resistenzentwicklung gegen Antibiotika des Penicillintyps. Der Mikroorganismus muß mehrere sukzessive Mutationen durchmachen, um eine Resistenz gegen die verschiedenen

Chemotherapeutika zu bekommen. Sind beide Einzelkomponenten der Kombination außerdem Angehörige der Penicillingruppe – erfordert also schon die Resistenzentwicklung gegen e i n Antibiotikum mehrere Mutationen – so ist die Möglichkeit einer Resistenz gegen diese Kombination höchst unwahrscheinlich.

Die Anwendung von Antibiotikakombinationen ist angezeigt bei langdauernder Therapie, bei der eine Resistenzentstehung befürchtet werden muß; bei der Notwendigkeit höchster Dosierung, um die Toxizität veringern; bei Misch- und Superinfektionen, um Lücken im Wirkungsspektrum zu schließen.

gg) Planvolle Antibiotikaanwendung durch Testung. Bei welchen Krankheitsbildern die Testung von Wert ist, wird später erörtert werden. Eine bakteriologische Diagnose und eine sich anschließende Resistenzbestimmung ist bei allen Krankheitsbildern anzustreben, bei denen Erreger mit geringer oder großer Resistenzentwicklung vermutet werden (einige Streptokokkenarten, die nicht zur Gruppe A gehören, Coliforme, Aerobakter aerogenes, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Staphylokokken).

G Die Ausführung der Resistenzprüfung.

Die Sensibilitätsprüfungen werden fast ausschließlich in vitro durchgeführt. Als Methoden stehen nach Andrischock und Boese (1959) zur Verfügung:

Quantitative Methoden: Wirkstoffverdünnungsreihen, Plattenmethode

Qualitative Methoden: Vor- Diffusionsmethode (Welsch 1956), Diffusionsmethoden (Stanzloch- Agar-cup- Plättchentest).

Spezielle Methoden: Schnelltest nach Walch (1951); Hb-Reduktionstest nach Bass u.a. (1957); Reduktionstest nach Lorian (1957); Spezialteste für Sulfonamide.

I. Die Wirkstoffsverdünnungsreihe.

Anfangs wurde die Verdünnungsmethode durch Vergleich mit einer Standardlösung zur Bestimmung von ungekannten Antibiotikakonzentrationen benutzt, denn die Ergebnisse der Wirkstoffsverdünnungsreihe sind quantitativ. Sie geben die geringste Antibiotikakonzentration an, die gerade noch das Wachstum der Bakterienart hemmt und die höchste Konzentration, die gerade noch ein Wachstum zuläßt. Gleiche Mengen des vorher in Reinkultur gezüchteten Keimes werden in Röhrchen mit abgestuften Wirkstoffkonzentrationen eingeimpft. Nach einer Bebrütung von 18–24 Std. zeigt die Trübung der Lösung eine Vermehrung des Keimes an, das Klarbleiben eine Hemmung des Wachstums (Abb. 1).

Diese Methode kann auch mit festen Nährböden durchgeführt werden. Die Verdünnungsreihe besteht dann aus einer Serie von Agarplatten. Das Antibiotikum wird in abgestuften Konzentrationen dem verflüssigten Agar zugesetzt. Der Vorteil der Plattenmethode besteht in der gleichzeitigen Testmöglichkeit von etwa 10 verschiedenen Stämmen pro Gußplatte.

Die Verdünnungsmethode liefert sehr präzise Werte. Dafür ist der arbeitstechnische Aufwand bei der Testung mehrerer Antibiotika sehr groß, muß doch pro Bakterienart für jedes Antibiotikum eine eigene Verdünnungsserie hergestellt werden. Für Routinetestungen ist diese Methode also unwirtschaftlich.

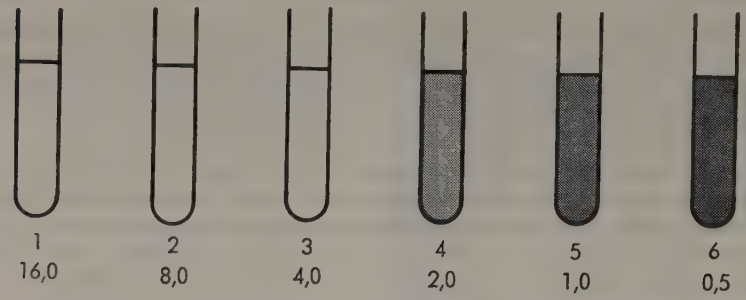


Abb. 1: Beispiel einer Verdünnungsreihe. Röhrchen 3 hemmt eben das Wachstum. Röhrchen 4 läßt eben noch ein Wachstum zu. Die zweite Zahlenreihe bedeutet die Konzentration (Gamma/ml).

II. Die Vor-Diffusionsmethoden.

Welsch führt in seiner Monographie „Die bakteriologische Untersuchung und die Resistenzprüfung gegen Antibiotika" eine Methode auf, die wenig in der

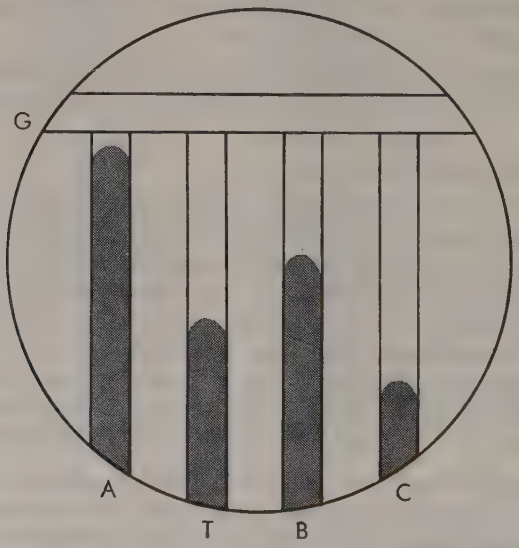


Abb. 2: Strichplattentest mit Vordiffusion. G=Graben, T=Testkeim, A B C= verschiedene Bakterienarten. (Nach Welsch 1956).

Literatur beschrieben ist, die Vor-Diffusionsmethode. In einer Agargußplatte wird ein Graben ausgeschnitten, (Abb. 2) der wieder mit flüssigem Agar, dem das Antibiotikum beigefügt ist, aufgefüllt wird. Das Antibiotikum diffundiert in den Agar, und es entsteht ein Konzentrationsgefälle. Nach etwa 24-28 Std. werden dann pro Platte etwa vier bis fünf Keimarten als Streifen ausgespatelt. Gleichzeitig wird ein Teststamm (Abb. 2: T) eingeimpft. Nach der Bebrütung kann dann die Empfindlichkeit der Keimarten im Verhältnis zum Teststamm angegeben werden. Eine abgewandelte Methode beschreibt ebenfalls Welsch: Die Methode der abgestuften Platte (Gradient plate nach Szybalski 1952).

Flüssiger Agar wird in eine schräggehaltene Schale gegossen. Nach Festigung des Agars wird in die horizontal gestellte Platte flüssiger Agar mit Antibiotikazusatz gegossen (Abb. 3).

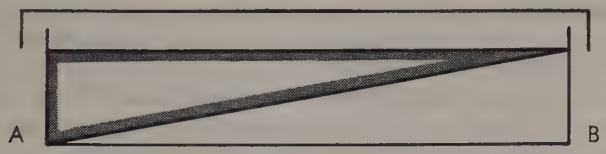


Abb. 3: Gradient plate nach Szybalski 1952.
Die Konzentration nimmt von A nach B ab.

Nach der Diffusion des Antibiotikums in den unteren Agar erhält man ein lineares Konzentrationsgefälle. Die Ablesung geschieht ebenso wie beim Strichplattentest. Der Nachteil dieser Methoden liegt ebenfalls in dem, für die ungenauen Relativergebnisse, zu großen Aufwand und in der langen Zeit, vor allem beim Strichplattentest.

III. Die Diffusionsmethode.

Hier sind mehrere Methoden entwickelt worden (Stanzlochtest, Agarcup-Test, Papierplättchentest). Das gemeinsame dieser Methoden ist das Anlegen eines Depots, von dem aus das Antibiotikum in den umgebenden Agar diffundiert und den vorher schon ausgespatelten Keim je nach Resistenzlage weit entfernt oder nah vom Depot hemmt. Zum Unterschied gegen die Vor-Diffusion wird hier also die Bakterienart zuerst eingeimpft und dann erst das Depot angelegt. Einige Stunden (4–5) wird dann die Platte bei ca. 4° C. gehalten, damit der Erreger nicht schon während der beginnenden Diffusion wächst.

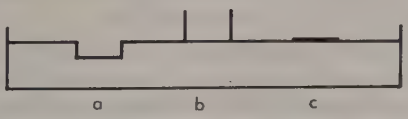


Abb. 4: Depotarten bei der Diffusionsmethode.
a=Stanzlochtest, b=Agar-cup-Test, c=Papierplättchentest.

Die einzelnen Varianten dieser Methode unterscheiden sich nur in der Art des Depots. Bei Stanzlochtest nach Flemming (1944) wird das Depot in ausgestanzten Löchern im Agar selbst angelegt (Abb. 4a); beim Agar-cup-Test nach Abraham-Heatley (1944) wird das Depot in einem, dem Agar aufgesetzten Glaszylinder angelegt (Abb. 4b); beim Papierplättchentest nach Vincent und Vincent (1954) stellt das Depot ein mit Antibiotikum getränktes Plättchen dar. Die Papierplättchenmethode wurde wegen ihrer leichten Handhabe und ihrer Wirtschaftlichkeit noch rationeller ausgebaut. So entstand die Papierstreifenmethode (Bohonos u. a. 1953/54, Czerkinski u. a. 1955), die Multi-tipped discs nach Scherr (1954) und als wohl beste Papierplättchenmethode die Zahnradplättchen nach Linzenmeier (1956 b). Der Vorteil der Diffusionsmethode, vor allem der Papierplättchenmethode ist die Möglichkeit, rationell zu arbeiten, der geringe Aufwand und die Schelligkeit des Testes, die Gefahr, eine Überbewertung der Ergebnisse.

IV. Der Wert der einzelnen Methoden.

a) Die Wirkstoffsverdünnungsreihe gibt die genauesten Werte. Begleitumstände, die das Resultat beeinflussen könnten, sind hier bei genauer Durchführung sehr gering. Dieser Methode steht nur der große Zeit- und Materialaufwand bei Routinetestungen banaler Krankheitserreger entgegen. Bei Testung von Tuberkelbakterien ist die Wirstoffverdünnungsreihe die Methode der Wahl.

b) Die Vor- Diffusionsmethoden sind eigentlich eine durch weitgehende Ausschaltung der Fehlermöglichkeiten verbesserte Diffusionsmethode. Sie sollen deshalb nach der Beurteilung der Diffusionsmethoden erwähnt werden.

Die Diffusionsmethoden – heute die meist benutzte Methode zur Routinetestung – haben eine Reihe von Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen können. Sie sollen an Hand des Papierplättchentestes kurz erwähnt werden:

aa) Der Papierfaktor: Er ist an die Verwendung von Plättchen als Depot gebunden und bei der Zylinder- und Agar-cup-Methode natürlich nicht vorhanden.

1. Papierqualität: Mühlens und Drescher (1950) konnten bei verschiedenen Papiersorten unter sonst gleichen Bedingungen bei gleichem Teststamm Hemmhöfe zwschen 14 und 27 mm messen. Die Ursache dürfte in der Verschiedenheit der Kapillarität der einzelnen Plättchen liegen.

2. Plättchengröße: Bei großen Plättchen kann das antibiotisch wirksame Agens uneinheitlich über das Plättchen verteilt sein. Unregelmäßig Hemmhöfe sind das Ergebnis. Gillissen (1954) konnte allerdings für den Lochtest zeigen, daß der Durchmesser ohne Einfluß auf das Ergebnis ist.

3. Konzentrationsbeschickung: Grundbedingung für jede Testung ist die möglichste Übereinstimmung des Versuches mit den Bedingungen im lebenden Organismus. Es wäre also ideal, die Konzentration in Plättchen so zu wählen, daß die Stämme, die durch die, bei normaler Dosierung erreichbaren Serumkonzentrationen in vivo nicht sehr gehemmt werden, auch bei der Testung als resistent erscheinen. Klein und Sous (1953) warnen davor, daß bei einer Testung

mit unphysiologisch hohen Konzentrationen eine Sensibilität vorgetäuscht wird, wo keine ist. Dadurch, daß die Resistenz ein relativer Begriff ist, kann man sehr leicht mit hohen Konzentrationen „sensible" Stämme testen. Die Grenzwerte müssen sich aber nach den Werten des lebenden Organismus richten. In der Literatur werden sehr unterschiedliche Plättchenkonzentrationen angegeben, (Tab. 7) die oft etwas zu hoch erscheinen, um oben gestellte Forderung erfüllen zu können.

4. Instabilität einiger Antibiotika: Als Vorteil bei der Plättchenmethode wird immer angeführt, daß ein gewisser Vorrat an mit Antibiotika imprägnierten Plättchen gehalten werden kann. Darin ist aber eine Gefahr zu sehen. Bei einigen Antibiotika tritt nämlich innerhalb kurzer Zeit ein Wirkungsverlust ein. Dimmling (1953) hat solch einen Wertverlust bei Penicillin und Tetracyclinen festgestellt. In wässeriger Lösung verliert nach Dorner und Lammers (1951) Aureomycin (WZ) bei Zimmertemperatur in 10 Stunden 50% seiner Anfangsaktivität. Werden also imprägnierte Plättchen auf Vorrat gehalten, so ist es nötig, täglich die Aktivität der Antibiotika an einem Teststamm mit bekannter Sensibilität zu prüfen. Nur so kann ein gültiges Ergebnis erwartet werden.

bb) Diffusionsfaktor: Nach Auflegen der Testplättchen auf den inocculierten Agar spielen sich zwei Vorgänge, Diffusion und Bakterienwachstum, gleichzeitig ab.

	1)	2)	3)	4)	5)	6)
Penicillin	2	1,5	2,5	0,5	1	1
Streptomycin	25	30	100	10	20	10
Tetracyclin	35	10	10	1	20	10
Oxytetracyc.	25	10	40	2	20	10
Chloramphen.	20	30	50	20	8	20
Erythromycin					8	20
Nocobiocin						50
Neomycin					25	6,25
Sigmamycin						4
Kanamycin						10
Polymyxin B					25	25
Sulfonamide				200	800	800

1) : Mikrobiolog. Laboratorium Fa. Mack Nachf. Illertissen bei Walter und Heilmeyer 1954
2) : Fairbrother u. a. 1951
3) : Hallmann 1954
4) : Lepp 1956
5) : Linzenmeier 1956 b
6) : Bakteriolog. Untersuchungsanstalt Regensburg (Prof. P. Hofmann).

Tab. 7: Gegenüberstellung der einzelnen Plättchenkonzentrationen bei verschiedenen Autoren.
In der letzten Spalte sind die Werte, nach denen unser Testgut bestimmt wurde.

1. Diffusion: Diffusion und Bakterienwachstum sind keine konstanten Größen und würden das Testergebnis von Fall zu Fall mehr oder weniger beeinträchtigen, ließe man sie geichzeitig nebeneinander ablaufen. Deshalb wird für ca. 4 Stunden das Bakterienwachstum zu unterdrücken versucht durch Abkühlung auf 4° C., damit die Diffusion ungestört vom Bakterienwachstum vor sich gehen kann. Die Diffusion ist ein Wandern von bestimmten Antibiotikakonzentrationsringen in die Peripherie. Wäre die Diffusion bei allen Plättchen innerhalb der 4 Std. beendet, so könnte mit exakten Ergebnissen gerechnet werden. Leider geht die Diffusion auch noch im Brutschrank weiter, und hier treffen dann die zwei oben erwähnten dynamischen Komponenten zusammen. Das Ergebnis wird dann durch die Größe der Latenzzeit und durch die Wachstumsgeschwindigkeit der Bakterien bestimmt. Wird ein Stamm von einer Penicillinkonzentration von 0,5 E/ml gehemmt und hat eine sehr kleine Latenzzeit (etwa eine Stunde) und eine große Wachstumsgeschwindigkeit, so wird ein kleiner, bakterienfreier Hof entstehen (Abb. 5 a) und eine relative Resistenz vortäuschen. Ein anderer Stamm, der ebenfalls von 0,5 E/ml Penicillin gehemmt wird, aber eine lange Latenzzeit (etwa 6 Std.) und eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit hat wird einen viel größeren Hemmhof aufweisen (Abb. 5b).

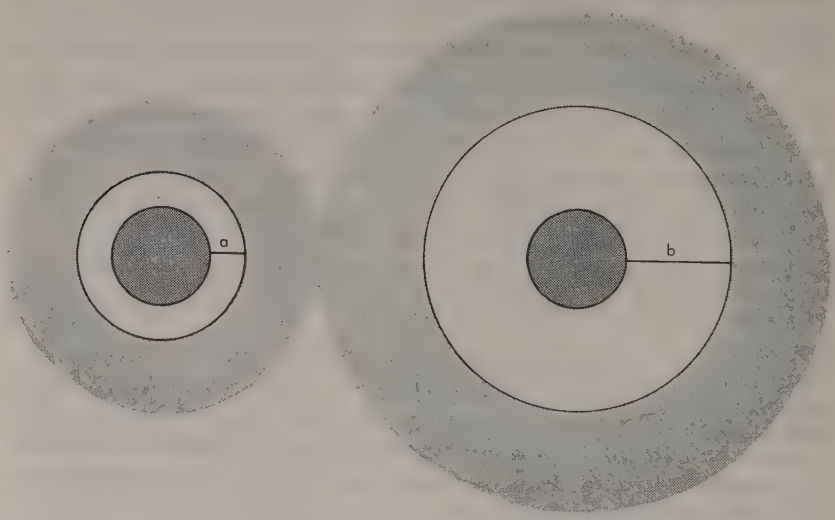


Abb. 5: Die Abhängigkeit des Hemmhofs von der Latenzzeit und Wachstumsgeschwindigkeit der Bakterien. Beide Keimarten wachsen bis zur Penicillinkonzentration von 0,5 E/ml an das Plättchen heran.

Klein und Sous (1953) raten zu geringem Antibiotikagehalt der Plättchen, damit die Diffusion möglichst schnell abgeschlossen ist. Nun wurden aber Unterschiede in der Diffusionsgeschwindigkeit bei den einzelnen Antibiotikas beobachtet. Polymyxin B und Streptomycin diffundieren sehr langsam (Bass u. a.

1957), Choramphenicol dagegen sehr rasch. Durch eine höhere Konzentration der schlecht diffundierenden Chemotherapeutika könnte dieser Faktor ausgeglichen werden. Allerdings müßte diese Erhöhung mit den Ergebnissen der Verdünnungsreihe abgestimmt werden. Die Zeit der Bebrütung wäre dann ganz streng einzuhalten. Wiesmann (1955) konnte auch eine Abhängigkeit der Diffusion von der Schichtdicke des Nährbodens feststellen. Bei doppelter Schichtdicke verringert sich der Hemmhofdurchmesser um ca. 1/3.

2. Nährböden. Die Zusammensetzung des Nährbodens hat ebenfalls einen Einfluß auf die Diffusion. Alle Antibiotika sind in ihrer Aktivität vom pH. abhängig. Z. B. hat Aureomycin (WZ) ein Wirkungsmaximum bei pH 6,2—6,8, Streptomycin bei pH 7,2 (Bönicke). Auch für die anderen Chemotherapeutika konnten unterschiedliche, von pH abhängige Aktivitätsmaxima festgestellt werden. Streptomycin ist außerdem bei Zusatz von Glukose wirksamer (Dimmling 1953).

cc) Bakterienfaktor: Neben dem Papierfaktor und dem Diffusionsfaktor ist auch der Bakterienfaktor zu beachten.

1. Latenzzeit. Oben wurde bereits dieser Faktor erwähnt. Hier soll nur noch gesagt werden, daß die Latenzzeit ein physiologisches Merkmal jeder Bakterienart ist, ja daß sogar innerhalb der einzelnen Keimarten große Unterschiede festgestellt werden können. In der Latenzzeit wachsen die Bakterien ohne sich zu vermehren. Je geringer die Aussaat, desto länger die Latenzzeit.

2. Aussaat. Unabhängig von der Beeinflussung der Latenzzeit nimmt die Größe der Aussaat auch Einfluß auf die Hemmhofgrößen. Oben wurde dargestellt, daß Bakterien meßbare Mengen Antibiotika aufnehmen. Je größer nun die Aussaat, desto mehr Antibiotikum kann gebunden werden. Ein weiterer Faktor kann darin gesehen werden, daß in Bakterienkulturen immer Resistanten (z. B. Penicillinase – Streptomycinase – Chloramphenicolreduktasebildner) sind. In einer großen Aussaatmenge sind naturgemäß mehr solche resistente Keime vorhanden als in einer kleinen. Außerdem ist noch zu erwähnen: die Wirkung des Hemmstoffes ist an die Proliferation der Keime gebunden. Je größer die Einsaat ist, desto schneller ist das Nährsubstrat der Platte aufgebraucht und desto eher kommt es zur Beendigung der logarithmischen Proliferation der Keime. Die Zeit, in der das Antibiotikum auf das Bakterienwachstum einwirken kann (eben nur die Zeit der Proliferation) wird stark abgekürzt.

3. Aerobe und anaerobe Wachstumsbedingungen. Im Körpergewebe herrscht ein reduciertes Milieu. Ein anaerobes Milieu wäre demnach den physiologischen Gegebenheiten am ähnlichsten. Es fehlt auch nicht an Stimmen, die eine anaerobe Versuchsanordnung befürworten (Herrmann 1954 b, Woratz u. a. 1956). Da aber die Plättchenmethode an sich schon sehr ungenau ist, kann auf die Nachahmung solcher physiologischer Faktoren verzichtet werden, noch dazu die Bedeutung dieses Faktors sehr umstritten ist. Das gleiche ist von der direkten Methode (sofortige Testung aus dem entnommenen Material, Herrmann 1954 a) zu sagen. Ein großer Nachteil ist dabei, daß die Bakterienarten nicht erkannt werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden: „Die Plättchenmethode kann nur generell über die Empfindlichkeit gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen aussagen" (Dimmling 1953).

Ein Dosierungsschema aus dem Ergebnis der Plättchenmethode abzulesen (Eufinger und Mollowitz 1951) ist nicht gerechtfertigt. Auch abgestufte Teststreifen (Normaldosis – Maximaldosis – Lokalkonzentration), wie sie Morenz (1958) vorschlägt, haben wenig Sinn. Schlipköter (1952) fand eine Übereinstimmung der Plättchenmethode mit dem Reihenverdünnungstest in 84%, was die Aussage resistent oder sensibel betrifft. Diese Angaben stimmen mit denen von Hofmann (1949/51) für den Zylindertest (75—85%) überein. Auch die Ergebnisse von Andrischock und Boese (1959) führen ebenfalls, trotz guter Übereinstimmung mit dem Reihenverdünnungstest zu dem Schluß: Die Papierplättchenmethode erlaubt nur eine negative Auswahl der Antibiotika. Aus einer Hemmhofgröße darf keineswegs auf einen therapeutischen Effekt geschlossen werden.

Die Vorteile der Vordiffusionsmethoden können nun voll übersehen werden. Bei dieser Testform sind die unsicheren Faktoren auf Kosten der rationellen Arbeitsweise und der Zeit weitgehend ausgeschlossen. Die Diffusion ist bei der Beimpfung bereits beendet, so daß das Bakterienwachstum einen Nährboden mit statischen Konzentrationsverhältnissen vorfindet und eindeutige Ergebnisse liefert. Der lineare Abfall der Konzentration erlaubt sogar eine Rangordnung für die Aktivität der wirksamen Agentien. Nachteilig ist die leichte Verwechslungsmöglichkeit bei der gleichzeitigen Testung mehrerer Bakterienarten pro Gußplatte. Mit länglich, rechteckigen Gußbehältern, die mit einer Zahlenskala versehen sind, könnte dies allerdings verhindert werden.

Der routinemäßigen Anwendung steht also nur der arbeitstechnische Aufwand entgegen.

Die oben noch erwähnten Spezialmethoden sind noch ungenauer als die Plättchenmethode. Bis zu 33% Abweichungen fand Schlipköter (1952) beim Schnelltest nach Walch (1951). Mosler (1955) berichtet von 30% Fehler. Der Zeitgewinn wiegt diese Diskrepanz nicht auf, so daß auf diese Methoden verzichtet werden soll.

V. Sulfonamidtestung.

Viele Autoren (Linzenmeier und Seeliger 1953, Klein und Sous 1953, Wittern 1955, Linzenmeier 1956 b, Wilde 1957) beschäftigten sich mit der Sonderstellung der Sulfonamid-Resistenzbestimmung. Zu den bereits erwähnten beeinflußenden Faktoren hat hier die Zusammensetzung des Testnährbodens eine ausschlaggebende Bedeutung. Im Nährboden vorhandenes Pepton, Blut oder Serum enthalten Sulfonamidantagonisten (z. B. p-Aminobenzoesäure). Es werden deshalb halbsyntetische Nährböden vorgeschlagen, die möglichst nicht antagonistisch wirken (Linzenmeier und Seeliger 1953, Wittern 1955). Außerdem ist auf kleinste Keimeinsaat zu achten, denn große Keimzahlen verschlechtern die Ergebnisse (Liebermeister 1949, Wittern 1955). Die Gründe sind oben bereits erwähnt.

Die Temperatur hat im Gegensatz zum Plattentest (nach Gillissen 1954) bei der Sulfonamidtestung im Bereich von 34–37° C. einen ungünstigen Einfluß (Rantz und Kirby 1944).

VI. Die Methodik unserer Resistenzbestimmungen.

Die Staatl. Bakteriologische Untersuchungsanstalt Regensburg (Direktor: Prof. P. Hofmann), die sämtliche Testungen durchführte, verwendet Filterplättchen der Fa. Schleicher und Schüll. Zur Anwendung gelangte die Zahnradmethode (6 Zacken) nach Linzenmeier (1956 b). Die Beschickung der Plättchen ist im Großen und Ganzen den bei üblicher Dosierung erreichbaren Blutspiegelwerten angeglichen. Im Einzelnen wurden folgende Konzentrationen mit Spezialpipetten überimpft. (Wenn nichts anderes angegeben ist, sind die Werte in Mikrogramm – Gamma = 1/1000 mg aufgeführt):

Penicillin	: 1 E	Novobiocin	: 50
Streptomycin	: 10	Neomycin	: 6,25
Tetracyclin	: 10	Sigmamycin	: 4
Oxytetracyclin	: 10	Kanamycin	: 10
Chloramphenikol	: 20	Polymyxin	: 25
Erythromycin	: 20	Sulfonamide (vergl. auch Tab. 7)	: 800

Die Testplättchen werden in sterilen Behältern auf Vorrat gehalten. Beigegebenes $CaSO_4$ gewährleistet die absolute Trockenheit. Die Plättchen stehen unter ständiger Kontrolle mit einem Institutstamm, dessen Empfindlichkeit bekannt ist und immer wieder überprüft wird.

Alle Keime wurden vor der Testung isoliert und identifiziert. Immer wurde gegen alle Antibiotika getestet, nur bei Polymyxin, das auf Extraplättchen deponiert ist, wurde eine Auswahl getroffen. Als Nährmedium diente das von Vietingshoff, Scheel und Hagedorff (1952) beschriebene Gußplattchenverfahren mit Dextrose und Wasserblau. Für die Testung eines jeden Keimes wurden zwei Gußplatten benützt. Nach Inoculation des Keimes wurden die Testzahnräder aufgelegt und die Diffusion weitgehend ohne Beeinflussung durch das Bakterienwachstum im Kühlschrank bei 4° C. für die Dauer von 4 Std. ermöglicht. Hierauf kamen die Platten für 12 Std. in den Brutschrank (37°C.).

Die Ablesung wurde vom Vorstand des Instituts selbst oder dessen Vertreter vorgenommen. Anfangs wurde noch unterschieden: ++ = sehr gut empfindlich; + = mäßig gut empfindlich; — = nicht empfindlich. Bald wurde aber im Hinblick auf die Schwierigkeit dieser quantitativen Beurteilung nur noch unterschieden: + = empfindlich, — = unempfindlich, resistent. In unseren Ergebnissen wurden nur diese beiden Beurteilungen berücksichtigt.

H Ergebnisse der Resistenzbestimmung in Bezug auf die Bakterienarten.

In der Zeit von 12. 57 – 1. 5. 1961 haben wir insgesamt 566 Resistenzbestimmungen durchführen lassen. Dabei wurden insgesamt 905 Keime isoliert. Über die Häufigkeit der einzelnen Keime gibt Tab. 8 Auskunft. Bei der Darstellung der Resistenzlage der einzelnen Bakterienarten soll die Klassifizierung von Breed u. a. (1948) in „Bergeys Manual of Determinative Bacteriology" zu Grunde gelegt werden. Diese Klassifizierung trägt nämlich vor allem den physiologischen Merkmalen der einzelnen Arten Rechnung, weshalb diese Einteilung für die Darstellung der Resistenzlage als einer physiologischen Potenz der Bakterien gerechtfertigt ist. Soweit die Klassifizierung die Bakterienarten unseres Krankengutes betrifft, soll sie auszugsweise angeführt werden:

Ordo I: Eubacteriales	
Subordo I: Eubacteriineae	
Familia II: Psuedomonaceae	
Tribus I: Pseudomonadeae	
Genus I: Pseudomonas:	Pseudomonas aerugin. (Bac. pyocyaneum)
Familia V: Micrococcaceae	
Genus I: Micrococcus:	Staphylococcus pyog. aureus
	Staphylococcus pyog. albus
Familia VII: Lactobacteriaceae	
Tribus I: Streptococceae	
Genus I: Diplococcus:	Dipl. pneumoniae
	Dipl. mucosus (anitratum)
Genus II: Streptococcus:	Strept. pyog. häm.
	Strept. pyogenes anhäm.
	Streptococcus viridans
	Streptococcus faecalis
	Strept. lipuefaciens
Familia VIII: Corynebacteriaceae	
Genus I: Corynebacterium	
	Corynebakterien pyogenes
Familia IX: Achromobacteriaceae	
Genus I: Alcaligenes	Alcaligenes faecalis
Familia X: Enterobacteriaceae	
Tribus I: Escherichieae	
Genus I: Escherichia	Escherichia coli communis
	Bethesda
	Ballerup
	Arizona
	Providence
Genus II: Aerobacter	Aerobakter aerogenes
Tribus II: Erwinia	Bakterium Erwinium
Tribus IV: proteus	Proteus vulgaris

Familia XI: Parvobacteriaceae
Tribus IV: Hemophileae
Genus I: Hemophilus Hemoph. influenzae

	Gesamt-zahl	in % d. 566 Tests	davon als Monoinfektion	
			Zahl	in % d. 566 T.
Staph. pyog. aureus	246	43,8	203	36,2
Escher. coli com.	235	41,9	75	13,3
Proteus vulgaris	65	11,3	20	3,5
Str. liquefaciens	63	11,2	4	0,7
Strept. pyog. häm.	52	9,2	24	4,2
Aerob. aerogenes	39	6,9	10	1,7
Pseudom. aerugin.	37	6,6	8	1,4
Providence	37	6,6	4	0,7
Str. pyog. anhäm.	34	6,0	10	1,7
Strept. viridans	28	5,0	13	2,3
Erwinia	23	4,1	1	0,2
Bakter.-anitratum	20	3,5	7	1,2
Alcalig. faecalis	7	1,2	1	0,2
Strept. faecalis	5	0,9	1	0,2
Arizona	4	0,7	1	0,2
Dipl. pneumoniae	3	0,5	2	0,3
Corynebakterien	2	0,3	2	0,3
Ballerup	2	0,3	—	—
Staph. pyog. albus	1	0,2	1	0,2
Hem. influenzae	1	0,2	1	0,2
Bethesda	1	0,2	—	—
	905	100,0	388	69,1

Tab. 8 : Der Anteil der einzelnen Bakterienstämme an den in den Jahren 1958 – 1961 4/12 durchgeführten 561 Resistenzbestimmungen.

I. Die Resistenzlage des Pseudomonas aeruginosa.

Pseudomonas aeruginosa, ein beweglicher, gramnegativer Keim, wurde erstmals 1862 von Lücke als Ursache des blaugrünen Eiters nachgewiesen. Er ist ein relativ wenig pathogener Keim, der sowohl in Wasser, Erde, Luft und als Saprophyt im Darm, auf den Schleimhäuten und auf der Haut des Menschen anzutreffen ist.

Größeres Interesse erregte der Keim erst seit Einführen der Antibiotikas in der Klinik, wodurch eine Virulenzsteigerung eingetreten ist (Glanzmann 1950). Der Keim hat keine eigene Eindringungskraft und kann nur angehen, wenn er auf offene Wunden, Verbrennungen und Hauttransplantationen (Andina 1953) ge-

langt oder instrumentell eingebracht wird. Eine Sammelstatistik von Kietzmann (1955a) ergibt, daß 65% der Pseudomonas-Meningitiden nach Lumbalpunktionen auftraten. Jedoch kann sich der Stamm im Organismus metastatisch ausbreiten (Lang 1961).

So kommen Pseudomonaskeime fast nur in traumatisierten oder vorgeschädigtem Gewebe zur Ansiedlung. Die Tab. 9, die Aufschluß über die Herkunft der Pseudomonasstämme aus unserem Krankengut gibt, läßt dies klar erkennen. Die meisten Stämme (32,4%) wurden bei Cholangitiden nach Cholecystektomien isoliert. Auch bei Peritonitis (vor allem bei App. perforata) wurden mehr Stämme gefunden (29,8%). Ausgeprägt ist die häufige Mischinfektion: Nur 21,6% der Stämme lagen als Monoinfektion vor.

Vergleicht man die Empfindlichkeitslage des Pseudomonas aus unserem Material (Tab. 10) mit den Angaben in der Literatur, so stimmt die völlige Resistenz gegenüber Penicillin überein (Kietzmann 1955a, 1955b); bei den übrigen Therapeutika sind sowohl bei uns selbst als auch unter anderen Autoren sehr große Unterschiede (Andina und Allemann 1950, Knapp 1950, Bernstein 1951, Meuser und Haschek 1951, Haight 1952, Kreitner 1952, Reid 1952, Kietzmann 1955a, 1955b Linzenmeier 1956a, 1957, Novel und Pongratz 1957, Suter und Ulrich 1959). Unterschiede wie sie bei uns beim Oxytetracyclin auftraten (1958: 25,0% resistent – 1959: 87,5% resistent) kommen häufig vor. Die Variationsbreite des Keimes ist nämlich sehr groß, und die Sensibilität wechselt von Stamm zu Stamm. Oft ist die hohe Resistenz nur durch eine mehr oder weniger großen Prozentsatz resistenter Keime verursacht (Henneberg 1953). Etwas System, allerdings zu Ungunsten der Therapie scheint in der Resistenz gegen Kanamycin und Polymyxin zu bestehen, bei denen wir von Jahr zu Jahr eine Resistenzzunahme feststellen mußten (Tab. 10). Die Sulfonamide sind ebenfalls von Fall zu Fall wirksam.

Die Therapie einer Pseudomonasinfektion ist sehr unsicher. Schon die hygienischen Maßnahmen sind wenig wirksam. Der Keim wächst noch bei 0° C. (Eisschrankflora), verträgt UV-licht und Radiumstrahlen und ist größten Teils immun gegen übliche Desinfektionsmittel (Hackl 1956). H_3BO_4 unterdrückt wohl das Wachstum, kann aber wegen der gefährlichen Resorption nicht auf Wunden aufgetragen werden (Andina 1953). So bleibt nur die Chemotherapie, die durch die Resistenzlage sehr erschwert ist. Das erfolgreichste Mittel war bisher Polymyxin. Auch werden Kombinationen von Polymyxin, Tetracyclinen und Sulfonamiden angeraten (Lang 1961). Seit kurzem ist in Deutschland ein neues Antibiotikum mit dem Namen Colistin (WZ Hersteller: Fa. Grünenthal GmbH Stollberg Rheinland) zugänglich, das in Amerika, Italien und Frankreich mit gutem Erfolg erprobt wurde (Blaustein 1959, Mc Cabe u. a. 1959, Graber u. a. 1959). Es soll 60 x weniger toxisch als Polymyxin sein (Weingärtner 1961). Aus unseren Ergebnissen läßt sich sagen: Der Ausgang der Infektion wird meist von der Grundkrankheit bestimmt. Akute Krankheiten, bei denen das Testergebnis nicht abgewartet werden kann, sind hierbei doppelt gefährdet: Durch die Krankheit selbst und durch die blinde Therapie. Denn die Testung hat einen unbestreitbaren Wert. In 87,5% der nach Testung therapierten Patienten konnte ein Erfolg erzielt werden. Dabei kamen bis auf Penicillin fast

alle Antibiotika und Sulfonamide einmal als wirksames Mittel zur Anwendung und jedes Chemotherapeutikum hat mindestens einen Erfolg zu verzeichnen. An der Spitze liegen dabei Sulfonamide, Streptomycin und Chloramphenikol mit je vier Erfolgen und Polymyxin, Tetracyclin und Terramycin mit je drei Erfolgen.

	Herkunft		als Monoinf.	
	Zahl	%	Zahl	%
Gallenbl. affekt.	12	32,4	3	25,0
Peritonitis	11	29,8	0	—
Osteomyelitis	7	18,9	1	14,2
Urogenitalinfekt.	3	8,1	2	66,7
Postop. Infekt.	3	8,1	1	33,2
Traumat. Infekt.	1	2,7	1	100,0
	37	100,0	8	21,6

Tab. 9: Herkunft der Pseudomonas-Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Pseudomonas-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektion vorlagen.

	Resistenzanteil					
	Z. der Tests	in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	37	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Streptomycin	37	50,0	50,0	23,0	25,0	38,0
Tetracyclin	37	75,0	75,0	92,3	50,0	78,3
Oxytetracyc.	37	25,0	87,5	70,0	75,0	59,4
Chloramph.	37	91,6	100,0	92,3	75,0	92,0
Erythromycin	37	91,6	100,0	92,3	75,0	92,0
Novobiocin	37	91,6	87,5	92,3	75,0	89,2
Neomycin	37	68,3	37,5	46,1	50,0	48,6
Sigmamycin	34	83,2	87,5	61,5	100,0	70,2
Kanamycin	24	—	42,8	53,8	75,0	54,1
Polymyxin B	20	—	0,0	30,7	33,2	25,0
Supronal	20	50,0	50,0	—	—	50,0
Dosulfin	16	83,2	100,0	—	—	87,5
Euvernil	20	66,7	75,0	—	—	70,0
Lederkyn	17	—	—	70,0	100,0	76,5
Gantrisin	17	—	—	70,0	100,0	76,5

Tab. 10: Die Resistenzlage des Pseudomonas aeruginosa in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

Das Chloramphenikol ist auch bei negativem Test oft wirksam. Hier stimmt also die Invitrotestung nicht mit in –vivo überein.

So zeigt bisher nur die Testung einen Weg der Therapie, denn auf Häufigkeitsvorkommen und Wahrscheinlichkeitstherapie kann man sich nicht verlassen. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß während der Anwendung der Antibiotika eine vorher nicht vorhandene Resistenz auftreten kann.

II. Die Resistenzlage der Mikrokokkengruppe.

Der Chirurg Billroth beschrieb 1874 die „Coccabacteria septica". Acht Jahre später bekamen sie von Ogston, ebenfalls ein Chirurg, die Bezeichnung „Staphylokokken". In der neuen Nomenklatur (Breed u. a. 1948) heißt der Keim Mikrokokkus.

Der Mikrokokkus kommt in mehreren Variationen als Parasit bzw. Saprophyt im Darm, auf der Haut und den Schleimhäuten vor. Die pathogenen Staphylokokken bilden ein Antigen, das menschliches Citrablut zur Gerinnung bringt. Der Infektionsmechanismus ist noch nicht ganz klar. Verletzungen der Haut durch Scheuern, u. a., pH-änderungen durch Schweißbildung, Wegbereitung durch Viren und Schwächung der Abwehrkraft des menschlichen Organismus werden dafür verantwortlich gemacht. Fremdinfektionen spielen eine große Rolle. So konnte Kraußold (1961) bei Säuglingsinfektionen als die größte Quelle die Luft feststellen. Vom Nasen- Rachenraum der Säuglinge wird dann beim Saugakt die Mammille infiziert. Auch bei der Hospitalinfektion mit resistenten Varianten ist die Fremdinfektion die Regel.

Die Staphylokokkeninfektion ist durch mehrere Besonderheiten gekennzeichnet: Fähigkeit zur Hämolyse, Resistenz gegen die Baktericidie des Blutes, Bildung eines Toxins (Leukozidin), das die Leukocyten auflöst und so vor Phagozytose schützt, besondere Neigung zur hämatogenen Metastasierung (Bakteriämie) mit secundärer Einschmelzung körpereigenen Gewebes und Veranlassung des Körpers zur Abkapselung des Entzündungsprozesses (Abszeß, hämatogene u. traumatische Osteomyelitis).

a) Staphylococcus pyogenes aureus: Aus Tab. 11 ist die Herkunft der Staphylococcus pyog. aureus-Stämme aus unserem Krankengut zu ersehen. Dabei wird das oben Gesagte bewiesen: Die große Affinität zum Knochengewebe – sei es hämatogen oder durch Trauma – und zu Hautaffektionen (Furunkel, Karbunkel, Abszesse). 37,0% wurden bei Osteomyelitiden isoliert, 23,6% bei Hautaffektionen, 15,0% bei postoperativen Wundeiterungen und 9,8% bei posttraumatischen Infektionen (infizierte Hämatome, Panaritien u. a. Zellgewebsentzündungen). Das sind zusammen 85,4%, die durch eine Einwirkung von außen oder durch hämatogene Metastasierung entstanden.

Der Staphylococcus pyog.. aureus ist ein ausgesprochener Einzelgänger. 82,5% der Stämme kamen als Monoinfektion vor. Besonders ausgeprägt ist diese Eigenschaft wieder bei den Hautinfektionen, traumatischen Infekten, Osteomyelitis und postoperativen Infekten, wo 93,1–84,0 der bei den Krankheiten isolierten Staphylokokken-Stämme als Einzelerreger vorlagen.

Das große Interesse, das der Staph. pyog. aureus seit mehreren Jahren genießt, rührt von seiner Resistenzlage her. Denn er gehört zu den „Keimen mit ausgesprochener Resistenzentwicklung" (Linzenmeier 1957). Die Tab. 1 (Seite 15a) gibt ein anschauliches Bild über die Resistenzentwicklung gegenüber Penicillin von 1943–1961. Ein Vergleich mit anderen Autoren hat wenig Sinn, weil die Resistenzbildung immer parallel mit dem Antibiotikaverbrauch und mit einer indirekten Proportionalität zu den hygienischen und therapeutischen Gegenmaßnahmen einhergeht und so das Resistenzbild gerade dieses Keimes ein individuelles Bild einer jeden Klinik gibt. Dies geht sogar so weit, daß auch völlig verschiedene Resistenztypen beschrieben werden. So hat Ortel (1955) – (ebenso Neumann u. Heußer 1958) – Typen beschrieben, die bei ihm 30% und mehr der untersuchten Keime enthalten, die aber wir (Tab. 13) kein einziges Mal finden konnten. Mit Lepp (1956) stimmen unsere Typen gut überein, aber der Keimanteil an den Resistenzbildern ist sehr unterschiedlich. In neueren Arbeiten aus Gebieten und Kliniken, die unseren Verhältnissen ähneln (München – Linzenmeier 1957, 1960) sind sowohl Resistenzbilder als auch Anteil an den einzelnen Typen gleich (Linzenmeier 1960).

	Zahl	%	davon allein	%
Osteomyelitis	91	37,0	77	86,0
Hautaffektionen	58	23,6	54	93,1
Postop. Infekte	37	15,0	31	84,0
Traumat. Infekt.	24	9,8	21	87,5
Gallenbl. Affekt.	14	5,7	7	50,0
Urogenital-Infekte	7	2,8	4	59,1
Peritonitiseiter	5	2,0	1	20,0
Periproktitis	6	2,5	4	66,7
Sonstiges	4	1,6	4	100,0
	246	100,0	203	82,5

Tab. 11: Die Herkunft von Staphylococcus pyogenes aureus (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Staph. pyog. aureus-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektion vorlagen.

Aus unseren Ergebnissen (Tab. 12 und 13) ist zu ersehen: Die Resistenz des Staph. pyog. aureus gegenüber Penicillin konnte von Jahr zu Jahr erniedrigt werden. Darin darf zum großen Teil ein Erfolg der Testung gesehen werden. Andernteils wurde Penicillin auch bei positiven Testergebnis nur wenig als selbstständiges Antibiotikum angewendet, sondern meist in der bewährten Penicillin - Streptomycinkombination. Die anfängliche Steigerung der Tetracyclinresistenz (Tab. 12: 1958: 18% – 1959: 26%; Tab. 13: Typ 5a:) konnte wieder rückläufig gestaltet werden. Dafür mußte aber durch den großen Verbrauch an Chloramphenikol als dem Mittel der Wahl bei akuten chirurgischen Erkran-

kungen, wo das Antibiotikum ohne Testergebnis eingesetzt werden muß, bei diesem Chemotherapeutikum eine Steigerung der Resistenz hingenommen werden. Diese ist sehr oft isoliert auf Chloramphenikol ausgeprägt.

Interessant ist die Resistenzlage gegenüber Sigmamycin (Tetracyclin-Oleandomycinkombination der Fa. Pfizer GmbH Karlsruhe), das häufig angewendet wurde und trotzdem keine Resistenzentwicklung festgestellt werden konnte. Der Unterschied zum Resistenzbild des Tetracyclins ist sehr deutlich. Ein Beweis für die günstige Lage der Antibiotikakombinationen. Oleandomycin, das noch für diesen Erfolg verantwortlich gemacht werden könnte, macht nur 33% der Kombination aus und wird deshalb nur in geringen Dosen zugeführt. Mit einer Resistenzentwicklung ähnlich wie bei Streptomycin, müßte außerdem sehr bald eine Resistenzbildung erfolgen.

Auf die Möglichkeit einer Resistenzentwicklung gegenüber Kanamycin soll hingewiesen werden.

Die Sulfonamide sind auf Grund ihrer Resistenz gegenüber Staph. pyogenes aureus nicht interessant. Die neuen Präparate scheinen im Resistenzbild besser zu liegen (Lederkyn WZ Hersteller: Lederle Arzneimittelabteilung der Cyanamid GmbH München und Gantrisin WZ Hersteller: Deutsche Hoffman La Roche AG Grenzach Baden).

Die Therapie ist bei Kenntnis des Resistenzbildes nicht schwierig.

		Resistenzanteil				
	Z. der Tests	in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	246	73,1	67,7	45,8	39,1	60,2
Streptomycin	246	21,0	39,3	19,4	34,6	28,1
Tetracyclin	246	18,0	26,2	16,8	8,6	20,7
Oxytetracyc.	246	4,5	26,2	16,8	13,0	19,5
Chloramph.	246	4,5	7,1	1,4	17,3	5,7
Erythromycin	246	1,5	2,4	1,4	4,3	2,8
Novobiocin	246	1,5	0,0	0,0	0,0	0,4
Neomycin	246	4,5	3,6	4,1	0,0	2,8
Sigmamycin	246	—	0,0	0,0	0,0	1,2
Kanamycin	176		4,0	2,7	0,0	2,8
Sulfonamide						
Supronal	151	79,1	60,1	—	—	68,2
Dosulfin	100	80,6	82,3	—	—	82,0
Euvernil	148	82,3	76,2	—	—	80,4
Lederkyn	90	—	—	34,7	43,5	39,0
Gantrisin	90	—	—	32,0	60,8	41,1

Tab. 12: Die Resistenzlage des Staphylococcus pyogenes aureus in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

Resist. typ.	Antibiotika						
	Pen.	Str.	Tcl.	Otcl.	Chcl.	Ery.	Nov.
1	+	+	+	+	+	+	+
2	—	+	+	+	+	+	+
3	—	—	+	+	+	+	+
4	—	—	—	+	+	+	+
5 a	—	—	—	—	+	+	+
5 b	+	—	—	—	+	+	+
5 c	—	+	—	—	+	+	+
6	—	—	—	—	—	+	+
7	—	—	—	—	—	—	+

Typ	1958		1959		1960		1961	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
1	15	22,3	21	25,0	36	50,0	13	56,5
2	32	47,7	24	28,5	15	20,8	3	13,0
3	4	6,0	7	8,3	5	7,0	2	8,7
4	1	1,5	1	1,2	—	—	—	—
5 a	6	9,0	15	17,8	7	9,7	—	—
5 b	1	1,5	3	3,6	—	—	—	—
5 c	2	3,0	1	1,2	3	4,1	—	—
6	1	1,5	2	2,4	1	1,4	1	4,4
7	1	1,5	1	1,2	—	—	1	4,4
selten	4	6,0	9	10,8	5	7,0	3	13,0
	67	100,0	84	100,0	72	100,0	23	100,0

Tab. 13: Der Anteil der Keime des Staph. pyogenes aureus an den einzelnen Resistenztypen, aufgeteilt nach Jahren.

Zu beachten ist, daß Streptomycin wegen der schnellen Resistenzbildung bei Staphylokokkeninfektionen auch bei positivem Test nie allein angewandt werden soll, sondern immer in der Kombination mit Penicillin (Spitzy 1960). Der chir. Eingriff darf aber gerade bei Staph. pyog. aureus nicht durch versuchte Chemotherapie hinausgeschoben werden. Sehr oft gehen dann akute Prozesse in chronische, abgekapselte, latente Eiterungen über, die sehr leicht zum Streuherd resistenter Varianten werden.

Vielfach genügt ein chir. Eingriff (Abszesspaltung usw.) ohne Antibiotikatherapie. Näheres dann bei den einzelnen Krankheitsbildern.

b) Staphylococcus pyogenes albus: Der Keim ist ein seltener Infektionserreger. Wir konnten diesen Stamm nur einmal aus Abszesseiter isolieren. Die Krankheitserscheinungen sind die gleichen wie bei var. albus. Angeblich eine höhere Resistenzquote. Bei Gram (1958) der 371 Albusstämme testete, – und bei Habermann (1958) – ist dieses Phänomen jedoch nicht ausgeprägt.

III. Die Diplokokken-Stämme.

Von Talamon (1883) erstmals beschrieben, ist diese Gattung, die bisher etwa 75 serologische Unterstufen erkennen läßt, von besonderem Interesse in der Inneren Medizin. Bis 95% der bakteriellen Lobärpneumonien werden durch Diplokokken verursacht. Verantwortlich für die Lobärpneumonien sind die Typen I und II, die keine Saprophyten sind. Der Typ X und auch III werden als Saprophyten an den Schleimhäuten der Mundhöhle und des Respirationstraktes gefunden.

a) Diplococcus pneumoniae: Unter unseren 905 getesteten Keimen befanden sich nur 3 Dipl. pneumoniae.

Ein Stamm konnte als Einzelerreger bei einem postpneumonischen Pleuraempyem isoliert werden; ein weiterer – ebenfalls als einziger Stamm – wurde bei einer Pyosalpinx gefunden. Der dritte Stamm war mit vier weiteren Keimen an einer Peritonitis bei Situs inversus und Lungen-Ca beteiligt.

Alle drei Stämme waren gegen sämtlich getesteten Antibiotika und Sulfonamide sensibel mit Ausnahme gegen Streptomycin, Neomycin, und Kanamycin. Das Resistenzbild ist demnach eintönig.

Die zwei ersten Infektionen konnten durch operative Eingriffe und Chemotherapie zum Teil nach Testung gut beherrscht werden. Auch der dritte Fall konnte für einige Wochen aus einem fast hoffnungslosen Zustand herausgeholt werden. Dann bildete sich aber bei dem Patienten, der keine Widerstandskraft mehr hatte, ein subphrenischer Abszeß, der nach 2 Monaten zum Tode führte.

b) Diplococcus mucosus (anitratum): Häufiger konnten wir den Dipl. mucosus isolieren. Dieser Keim hatte keinen bevorzugten Sitz und war überall anzutreff: Sowohl bei Cholelithiasis und bei Postcholicystektomie-Cholangitis als auch bei Osteomyelitis, bei postoperativen Infekten, bei Cystitis und Hautaffektionen (Tab. 14). Außer bei Pyodermien ist die Mischinfektion bei diesem Keim vorherrschend.

Die wenigen Arbeiten über die Resistenzlage dieses saprophytären Stammes III gehen sehr auseinander. So zeigen unsere Ergebnisse (Tab. 15) viele Unterschiede im Vergleich mit denen von Linzenmeier (1955), Brooke (1951) und Lund (1954). Übereinstimmend ist die Resistenz gegenüber Penicillin (bei dem Ortel (1951) eine 100%ige Sensibilität fand). Vor allem ist unser Anteil an Resistenten bei den Tetracyclinen größer. Auffallend ist bei unseren Ergebnissen die Dis-

krepanz des Resistenzanteils gegen Tetracyclin und Oxytetracyclin. Bei anderen Autoren verhalten sich diese beiden Chemotherapeutika völlig gleich. Das Chloramphenikol liegt in unserer Testung besser als bei anderen Autoren.

	Herkunft		als Monoinf.	
	Zahl	%	Zahl	%
Gallenbl. affekt.	4	20,0	—	—
Postop. Infekt.	4	20,0	1	25,0
Hautaffektionen	3	15,0	3	100,0
Osteomyelytis	3	15,0	1	33,2
Urogenitalinfekt.	3	15,0	1	33,2
Traumat. Infekt.	2	10,0	—	—
Pleuraempyem	1	5,0	1	100,0
	20	100,0	7	35

Tab. 14: Herkunft der B. anitratum (Dipl. mucosus) – Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der B. anitratum-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektionen vorlagen.

	Z. der Tests	Resist. anteil	
		Z. der Resist.	in % Ges.
Penicillin	20	20	100,0
Streptomycin	20	10	50,0
Tetracyclin	20	14	70,0
Oxytetracyc.	20	6	30,0
Chloramph.	20	11	55,0
Erythromycin	20	18	90,0
Novobiocin	20	10	50,0
Neomycin	20	3	15,0
Sigmamycin	20	9	45,0
Kanamycin	15	1	6,6
Sulfonamide			
Supronal	6	5	82,2
Dosulfon	6	5	82,2
Euvernil	6	5	82,2
Lederkyn	14	7	50,0
Gantrisin	14	7	50,0

Tab. 15: Die Resistenzlage (Absolut- und Prozentwerte) der in den Jahren 1958–1961 4/12 isolierten Bakt. anitratum (Diplococcus mucosus).

Wir haben deshalb versucht Resistenztypen auszustellen und kamen dabei zu folgenden Ergebnissen (Tab. 16): Es scheinen zwei große Arten von Resistenztypen zu existieren. Der erste Typ weist keinerlei Streptomycinresistenz auf (Typ 1 – 2 – 3 –), während bei der zweiten Typengruppe die Streptomycinresistenz obligat ist (Typ 4 – 5 – 6). Auch die vier seltenen Resistenzbilder in Tab. 16 lassen sich, was Streptomycinresistenz betrifft zu je zwei diesen Gruppen zuordnen. Es ist nun interessant, daß bei der Gruppe ohne Streptomycinresistenz (1 – 2 – 3) die Sensibilität gegenüber Tetracyclin und Oxytetracyclin eine große Diskrepanz aufweist, während bei der Gruppe mit Streptomycinresistenz die Tetracycline ganz uniform reagieren.

Die Therapie richtet sich nach der Art der Infektion und nach dem Testergebnis. Dieses ist unbedingt erforderlich und soll auch im Verlauf einer längeren Therapie öfter wiederholt werden, denn eine Resistenzbildung ist gegen alle Chemotherapeutika möglich. Die mit diesem Keim infizierte Osteomyelitis spricht schneller und besser auf Chemotherapeutika an als die Staphylokokken-Osteomyelitis.

IV. Die Streptokokken-Gruppe.

Diese grampositiven Kugelbakterien wurden 1874 von Billroth benannt. In dieser Gattung sind sehr viele Spezies zusammengefaßt. Sie können nach ihrem Verhalten auf der Blutplatte unterteilt werden in:

β-hämolysierende Streptokokken: bilden hämopeptische Höfe auf den Kulturplatten, Hämodigestion.

α-hämolysierende Streptokokken: bauen den Blutfarbstoff zu Met- oder Sulfhämoglobin ab.

γ-hämolysierende Streptokokken: ohne Veränderung der Blutkörperchen.

a) Die Pyogenes-Gruppe. Diese Gruppe umfaßt sehr virulente Keime, die nach Lancefield in serologische Untergruppen (A, B, C, E, ...) unterteilt werden können.

Die Gruppe A, die in der Epidemiologie die wichtigste Gruppe darstellt, ist serologisch durch ein Polysaccharid ((C-substanz) charakterisiert. Typenspezifische, als Antigen (Rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis usw.) wirkende sog. „M-Proteine" teilen die Gruppe A in bisher 47 verschiedene Typen auf.

Neben unspezifischen Infektionen sind die Streptokokken der Gruppe A auch die Ursache des Scharlachs und des Erysipels, ohne daß diese morphologisch, kulturell, biochemisch oder serologisch besonders abzugrenzen wären. Sie haben nur die Fähigkeit ein erythrogenes Toxin zu bilden (Linzenmeier 1960a).

Die Pyogenesgruppe verursacht breitflächige Entzündungen, hat keine Tendenz zur Abscedierung, wohl aber zur Einschmelzung von Geweben. Die Streptokokken haben die Fähigkeit der Fibrinolyse und Leukocytolyse (Streptokinase und Streptodornase; therapeutisch genutzt in der Varidase – WZ Hersteller: Lederle Cyanamid München). Die Infektion der Streptokokken hat deshalb immer phlegmonösen Charakter.

Resistenz-typen	Antibiotika						
	Pen.	Ery.	Tcl.	Chcl.	Otcl.	Str.	Kana
1	—	—	—	+	+	+	+
2	—	—	—	—	+	+	+
3	—	—	—	—	—	+	+

Resistenz-typen	Antibiotika						
	Pen.	Ery.	Str.	Chcl.	Tcl.	Otcl.	Kana
4	—	—	—	+	+	+	+
5	—	—	—	—	+	+	+
6	—	—	—	—	—	—	+

Typen	Zahl	%
1	4	20,0
2	2	10,0
3	2	10,0
4	3	15,0
5	2	10,0
6	3	15,0
selten	4	20,0
	20	100,0

Pen. = Penicillin
Ery. = Erythromycin
Tcl. = Tetracyclin
Otcl. = Oxytetracyclin
Chcl. = Chloramphenicol
Str. = Streptomycin
Kana = Kanamycin

Tab. 16: Der Anteil der Keime des Dipl. mucosus an den einzelnen Resitenztypen.

aa) Streptococcus pyogenes hämolyticus: Die meisten Stämme konnten wir aus Hautaffektionen und aus Osteomyelitiden isolieren (Tab. 17). Jedoch ist keine besondere Affinität zu irgend einem Gewebe von chir. Sicht festzustellen. Die Keime, die bei Hautaffektionen isoliert wurden, lagen zu 93% als Monoinfektion vor. Dies ist aber keineswegs ein physiologisches Merkmal des Keimes, sondern eine Besonderheit der Infektion. Sonst überwiegt nämlich beim Strept. pyog. häm. die Mischinfektion.

Bei der Darstellung der Resistenzlage (Tab. 18) muß anfangs gesagt werden, daß der Strept. pyog. häm. im Plattentest im Vergleich mit dem Reihenverdünnungstest sehr unsichere Ergebnisse bringt (Andrischock und Boese 1959). Keime mit großen Hemmhöfen sind oft resistent. Hier gilt mehr als sonst: der Plattentest kann nur qualitative Ergebnisse liefern.

	Zahl	%	als Monoinf. Zahl	%
Hautaffektionen	16	30,7	15	93,8
Osteomyelitis	13	25,0	4	30,7
Peritonitiseiter	7	13,5	—	—
Postop. Infekte	6	11,6	1	16,7
Periproktitis	3	5,8	1	33,2
Urogenitalinfekte	3	5,8	1	33,2
Traumat. Infekt.	2	3,8	2	100,0
Gallenbl. affekt.	1	1,9	—	—
Subphren. Abszeß	1	1,9	—	—
	52	100,0	24	46,1

Tab. 17: Herkunft der Streptococcus pyogenes hämolyticus-Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Strept. pyog. häm.-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektion vorlagen.

	Z. der Tests	Resistenzanteil in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	52	65,0	7,1	8,3	0,0	28,8
Streptomycin	52	60,0	57,1	91,6	100,0	72,1
Tetracyclin	52	5,0	0,0	0,0	0,0	1,9
Oxytetracyc.	52	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Chloramph.	52	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Erythromycin	52	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Novobiocin	52	5,0	0,0	8,3	0,0	3,8
Neomycin	52	75,0	100,0	91,6	100,0	88,4
Sigmamycin	52	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Kanamycin	32	—	85,7	100,0	100,0	93,7
Sulfonamide						
Supronal	34	65,0	50,0	—	60,0	—
Dosulfin	22	90,0	75,0	—	95,4	—
Euvernil	34	90,0	93,0	—	91,2	—
Lederkyn	18	—	—	50,0	55,6	66,7
Gantrisin	18	—	—	66,7	66,7	66,7

Tab. 18: Die Resistenzlage des Streptococcus pyogenes hämolyticus in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

Auffallend ist bei unseren Ergebnissen die hohe Resistenz gegen Penicillin im Jahre 1958 (65,0 4), die bei anderen Autoren vermißt wird (Ortel 1951, Kellner u. a. 1954, Lepp 1956). Sie stimmt aber überein mit den Werten von Habermann (1958).

	Zahl	%	als Monoinf. Zahl	%
Peritonitiseiter	11	32,4	1	9,1
Postop. Infekt.	8	23,3	2	25,0
Periproktitis	5	14,7	1	20,0
Gallenbl. affekt.	3	8,8	1	33,2
Pleuraempyem	3	8,8	1	33,2
Osteomyelitis	2	6,0	2	100,0
Urogenitalinfekt.	1	3,0	1	100,0
Traumat. Infekt.	1	3,0	1	100,0
	34	100,0	10	29,4

Tab. 19: Herkunft der Streptococcus pyogenes anhämolyticus-Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Strept. pyog. anhäm.-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektion vorlagen.

	Z. der Tests	Resistenzanteil in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	34	83,2	0,0	23,5	0,0	26,4
Streptomycin	34	100,0	100,0	94,1	66,7	91,1
Tetracyclin	34	0,0	0,0	5,9	16,7	5,9
Oxytetracyc.	34	0,0	0,0	0,0	16,7	2,9
Chloramph.	34	16,7	0,0	0,0	0,0	2,9
Erythromycin	34	16,7	0,0	0,0	0,0	2,9
Novobiocin	34	0,0	0,0	5,9	0,0	2,9
Neomycin	34	83,3	100,0	94,1	83,2	91,1
Sigmamycin	34	0,0	0,0	0,0	16,7	2,9
Kanamycin	28	—	100,0	100,0	83,2	96,4
Sulfonamide						
Supronal	11	66,7	40,0	—	—	54,5
Dosulfin	6	100,0	—	—	—	100,0
Euvernil	11	100,0	100,0	—	—	100,0
Lederkyn	23	—	—	82,3	83,2	82,3
Gantrisin	23	—	—	94,1	83,2	91,3

Tab. 20: Die Resistenzlage des Streptococcus pyogenes anhämoyticus in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

Das Resistenzbild gegenüber den anderen Chemotherapeutikas bietet nichts Besonderes. Auf die nahezu völlige Wirkungslosigkeit des Kanamycins gegen Streptokokkeninfektionen haben schon Hofmann u. a. (1959) hingewiesen. Für Neomycin, das eine ähnliche Struktur wie Kanamycin hat, gilt das Gleiche. Die Kombination Tetracyclin – Oleandomycin (Sigmamycin) ist hier ebenso wirksam wie Tetracyclin allein. So ist die Situation hier klar – hohe Streptomycin – Kanamycin- und Neomycinresistenz – und es erübrigt sich nach der bakteriologischen Differenzierung des Keimes die Anfertigung eines Antibiogramms.

Die Therapie wird auch heute noch vielfach mit Penicillin durchgeführt. Unsere Ergebnisse mahnen jedoch zur Vorsicht. Auf jeden Fall ist eine Resistenz gegenüber Penicillin, die früher nicht für möglich gehalten wurde, sicher. Die Tetracycline, Chloramphenikol und Erythromycin geben soviel Aussicht auf Erfolg, daß diese angewendet werden sollten, zumal hier noch keine nennenswerte Resistenz beobachtet werden konnte.

bb) Streptococcus pyogenes anhaemolyticus: Wir konnten diesen Keim, der die Fähigkeit zur Hämolyse verloren hat, am häufigsten aus dem Baucheiter bei Peritonitiden (32,4% der Stämme) und bei postoperativen Wundinfektionen (23,3%) isolieren (Tab. 19). Im Gegensatz zum Strept. pyog. häm., von dem 30,7% der isolierten Stämme bei Hautinfektionen gefunden wurden, konnte der Strept. pyog. anhäm. bei dieser Infektion niemals isoliert werden. Gleich verhalten sich beide Keime gegenüber Mischinfektionen, die bei beiden überwiegt.

Die Resistenzlage des Strept. pyog. anhäm. (Tab. 20) ist der des Strept. pyog. häm. ähnlich. Auch hier fällt die hohe Resistenz gegen Penicillin im Jahre 1958 auf. Die Breitbandantibiotika sind etwas weniger wirksam. Sigmamycin zeigt hier keine additive oder synergistische Komponente. Das starre Resistenzbild

	Herkunft		als Monoinf.	
	Zahl	%	Zahl	%
Gallenbl. affekt.	8	28,5	7	87,5
Peritonits	7	25,0	1	14,3
Hautaffektionen	3	10,7	1	33,2
Urogenitalinfekt.	3	10,7	1	33,2
Osteomyelitis	2	7,2	2	100,0
Pleuraempyem	2	7,2	0	0,0
Postop. Infekt.	1	3,5	0	0,0
Sonstiges	2	7,2	1	50,0
	28	100,0	13	46,4

Tab. 21: Herkunft der Strept. viridans-Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Strept. viridans-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektionen vorlagen.

	Z. der Tests	Resistenzanteil in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	28	70,0	62,5	25,0	0,0	50,0
Streptomycin	28	60,0	62,5	87,5	50,0	67,9
Tetracyclin	28	0,0	12,5	25,0	0,0	10,7
Oxytetracyc.	28	0,0	0,0	25,0	0,0	7,2
Chloramph.	28	10,0	0,0	25,0	0,0	10,7
Erythromycin	28	0,0	0,0	25,0	0,0	7,2
Novobiocin	28	10,0	0,0	12,5	0,0	7,2
Neomycin	28	80,0	50,0	87,5	100,0	75,0
Sigmamycin	28	0,0	12,5	12,5	0,0	7,2
Kanamycin	18	—	50,0	100,0	0,0	66,7
Sulfonamide						
Supronal	18	60,0	12,5	—	—	40,0
Dosulfin	13	90,0	66,7	—	—	84,6
Euvernil	18	80,0	62,5	—	—	72,2
Lederkyn	10	—	—	100,0	100,0	100,0
Gantrisin	10	—	—	100,0	87,5	90,0

Tab. 22: Die Resistenzlage des Streptococcus viridans in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

(Resistenz gegen Streptomycin, Neomycin und Kanamycin) ist auch hier ausgeprägt. Die Sulfonamide verhalten sich unterschiedlich. Ihre Wirkung ist jedoch für eine therapeutische Anwendung zu unsicher.

Beim Strept. pyog. anhäm. erübrigt sich – ebenso wie beim Strept. pyog. häm. – eine Resistenzbestimmung. Der bakteriologische Nachweis des Keimes ergibt sogleich die richtige Chemotherapie.

b) Die Viridansgruppe. Der Streptococcus viridans (a - Hämolyse) hat bei unserem Krankengut eine etwas andere Herkunft als die beiden anderen Streptokokkenarten (Tab. 21). Wurden die Keime der Pyogenesgruppe, hauptsächlich bei Affektionen der Haut und des Knochens gefunden, so kommen die Viridans-Stämme mehr aus dem Bauchraum (28,5% aus Gallenblaseninfektionen, 25,0% aus Peritonitiseiter). Sonst aber ähneln die Infektionsorte dieses Stammes doch denen der Pyogenesgruppe. Während die Keime der Pyogenesgruppe aber bei der Infektion des Bauchraumes fast nie als Monoinfektion vorlagen, konnten hier bei Gallenblasenaffektionen 87,5% als Einzelerreger isoliert werden. Der Anteil an der Gesamtmonoinfektion ist aber deshalb nicht größer (46,4%).

Die Resistenzlage (Tab. 22) des Strept. viridans unterscheidet sich von der Pyogenesgruppe so sehr, daß bei diesem Keim eine alleinige bakteriologische Differenzierung nicht mehr genügt und eine Resistenzbestimmung gefordert werden muß. Das eintönige Resistenzbild der Pyogenesgruppe läßt sich zwar noch erkennen, ist aber nicht mehr sehr ausgeprägt. Unsere Werte stimmen mit den Angaben der Literatur (Lepp 1956, Schmidt und Ortel 1956, Habermann 1958) gut überein. Aus dem Rahmen fällt nur der Verlauf der Penicillinresistenz in den Jahren 1958–1961. Auch hier ist Sigmamycin nicht besser als seine Komponente Tetracyclin.

Eine Chemotherapie hat nur Sinn, wenn eine Testung durchgeführt wird. Die Keime der Viridansgruppe können gegen jedes Antibiotikum resistent werden. Wir haben Keime isolieren können, die gegen 9 von 10 Antibiotika immun waren.

c) Die Gruppe der Enterokokken. Die Enterokokken gehören zur serologischen Gruppe D und zeigen α – oder γ – Hämolyse. Diese Keime kommen gewöhnlich als Saprophyten im Darm und auch an den Schleimhäuten des Mundes und Rachens vor. Die Infektion mit Enterokokkenkeimen verläuft meist langsam und wird leicht chronisch. Hier ist also immer die Möglichkeit vorhanden, daß aus Streuherden Keime ins Blut geschwemmt werden.

aa) Streptococcus faecalis: Trotz der weiten Verbreitung konnten wir den Keim nur fünfmal aus dem Bauchraum isolieren. Er lag hier immer in Form einer Mischinfektion vor. Penicillin, Neomycin und Kanamycin sind unwirksam. Bei anderen Antibiotikas kann ebenfalls eine Resistenz auftreten, vorallem bei Streptomycin und den Sulfonamiden. Voll wirksam sind Chloramphenikol, Novobiocin und Erythromycin. Aber auch gegen diese Mittel wurde eine Resistenz beobachtet (Habermann 1958). Eine Resistenzbestimmung ist also notwendig.

bb) Streptococcus liquefaciens: Der Streptococcus liquefaciens befand sich mit kleinen Unterschieden im gleichen Material, wo auch die anderen Streptokokken gefunden wurden (Tab. 23): Eiter aus Gallenblasenaffektionen (28,6%), Peritonitiseiter (11,1%), Periproktitis (7,9%) usw. Öfter vertreten war der Keim bei Urogenitalinfekten (23,8%). Dafür kam er bei Hautaffektionen weniger häufig vor. Der Strept. liquef. ist ein Gesellschaftskeim. 93,6% der isolierten Keime lagen als Mischinfektion vor.

Die Resistenzlage des Strept. liquefaciens ist sehr uneinheitlich (Tab. 24). Läßt er auch noch das Grundprinzip der Streptokokken (Resistenz gegen Streptomycin, Neomycin und Kanamycin) andeutungsweise erkennen, so tritt als Novum hier eine absolute Penicillinresistenz auf. Daneben ist gegen alle übrigen Chemotherapeutika eine Resistenzsteigerung festzustellen. War Strept. pyog. häm. zu 100% sensibel gegen Oxytetracyclin, Chloramphenikol und Erythromycin, so sind hier die entsprechenden Werte 61,9% – 82,6% – 74,6% sensibel.

	Zahl	%	als Monoinf. Zahl	als Monoinf. %
Gallenbl. affekt.	18	28,6	1	5,5
Urogenitalinfekte	15	23,8	2	13,2
Peritonitiseiter	7	11,1	—	—
Postop. Infekte	7	11,1	—	—
Periproktitis	5	7,9	—	—
Subphren. Abszeß	4	6,4	—	—
Osteomyelitis	3	4,7	—	—
Hautaffektionen	2	3,2	1	50,0
Sonstiges	2	3,2	—	—
	63	100,0	4	6,4

Tab. 23: Herkunft der Strept. liquefaciens-Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Strept. liquefaciens-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektion vorlagen.

	Z. der Tests	Resistenzanteil in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	63	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Streptomycin	63	74,1	100,0	62,5	100,0	79,3
Tetracyclin	63	37,0	30,7	50,0	85,0	44,3
Oxytetracyc.	63	30,0	30,7	43,7	71,4	38,1
Chloramph.	63	11,1	15,3	18,7	43,0	17,4
Erythromycin	63	44,3	7,7	18,7	0,0	25,4
Novobiocin	63	26,0	23,0	12,5	14,3	20,6
Neomycin	63	77,8	92,3	87,5	100,0	85,7
Sigmamycin	63	22,1	7,7	0,0	14,3	12,7
Kanamycin	33	—	100,0	75,0	85,0	84,8
Sulfonamide						
Supronal	40	66,7	92,3	—	—	75,0
Dosulfin	34	89,0	100,0	—	—	91,1
Euvernil	40	92,5	92,3	—	—	92,5
Lederkyn	23	—	—	75,0	100,0	82,6
Gantrisin	23	—	—	87,5	100,0	91,3

Tab. 24: Die Resistenzlage des Streptococcus liquefaciens in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

Dies kommt auch bei der Darstellung eines Antibiogramms zum Ausdruck (Tab. 25). Die Resistenztypen 3 – 4 – 5, die therapeutisch interessierende Antibiotika umfassen (Streptomycin, Tetracycline und Chloramphenikol) sind teilweise in solch hohem Prozentsatz vertreten (27,0%, 11,1%, 3,2%), daß eine Wahrscheinlichkeitstherapie mit einem derartigen Mittel nicht vertreten werden kann. Hier muß die Testung durchgeführt werden. Auf die günstige Lage der Kombination Tetracyclin – Oleandomycin (Sigmamycin), die trotz der unsicheren Wirkung des Tetracyclins sich im Plattentest beim Strept. liquef. am wirksamsten erwies, sei hingewiesen.

Überblickt man die Gattung der „Streptococceae", die ja sowohl Diplokokken und Streptokokken umfaßt, so können im Bezug auf das Resistenzbild drei Gruppen aufgestellt werden.

1. Diplococcus mucosus (B. anitratum), der keine Beziehung zu anderen Stämmen hat, sondern ein ganz eigenwilliges Resistenzbild zeigt.

2. Die Pyogenes- und Viridansgruppe. Die Keime dieser Gruppe ähneln sich im Resistenzbild sehr, wobei allerdings das klare, uniforme Antiprogramm des Strept. pyog. häm. beim Strept. pyog. anhäm. und erst recht beim Strept. viridans stark abgeschliffen und weniger ausgeprägt erscheint.

Resistenz-typen	Antibiotika						
	Pen.	Neo.	Str.	Tcl.	Otcl.	Chcl.	Sig.
1	—	—	+	+	+	+	+
2	—	—	—	+	+	+	+
3	—	—	—	—	—	+	+
4	—	—	—	—	—	—	+
5	—	—	—	—	—	—	—

Typen	Zahl	%
1	8	12,7
2	20	31,7
3	17	27,0
4	7	11,1
5	2	3,2
selten	9	14,3
	63	100,0

Pen. = Penicillin
Neo.= Neomycin
Tcl. = Tetracyclin
Str. = Streptomycin
Otcl = Oxytetracyclin
Chcl = Chloramphenicol
Sig. = Sigmamycin (WZ)

Tab. 25: Der Anteil der Keime des Strept. liquefaciens an den einzelnen Resistenztypen.

3. Die Enterokokkengruppe, die neben dem noch schwach zu erkennenden Grundprinzip dieser Gattung eine vermehrte Resistenz gegen alle anderen Chemotherapeutika aufweist.

Eine Testung, will man nicht eine lange erfolglose Therapie betreiben, muß bei Dipl. mocosus, Strept. viridans, Strept. faecalis und Strept liquefaciens durchgeführt werden.

V. Corynebakterien.

Zweimal konnte als Ursache einer chronischen Osteomyelitis eine Monoinfektion mit Corynebakterien (Coryneb. pyogenes) nachgewiesen werden.

Die Therapie gestaltete sich bei diesem, gegen alle Antibiotika – nicht Sulfonamide – empfindlichen Keim leichter als bei der Staphylokokken-Osteomyelitis. Eine Testung ist nach der bakteriologischen Differenzierung nicht mehr nötig.

VI. Alcaligenes faecalis.

Diese normalen Darmkeime konnten wir siebenmal als pathogene Keime feststellen. Ein Alcal. faec.-Stamm war sogar die alleinige Ursache einer phlegmonösen Cholezystitis ohne Cholelithiasis. Dreimal wurde der Keim bei mischinfizierter Peritonitis nach App. perforata gefunden, zweimal bei Osteomyelitis und einmal bei Cholezystitis bei bestehender Cholelithiasis.

Das Resistenzbild der sieben Keime zeigt zwei Varianten. Die erste Gruppe ist gegen Antibiotika voll empfindlich mit Ausnahme gegen Penicillin und Erythromycin; vier Keime zeigten dieses Bild. Die zweite Gruppe ist gegen sämtlich Antibiotika resistent mit Ausnahme von Novobiocin und Neomycin. Sigmamycin geht mit den Tetracyclinen konform. Hier ist also die Kombination wirkungslos. Bei den Sulfonamiden sind, gleichgültig welcher Gruppe die Keime angehören, Lederkyn und Gantrisin (beide WZ) immer wirksam.

Unsere Resistenzwerte stimmen mit denen von Weil und Stempel (1955), die ein größeres Material zur Verfügung hatten, überein, was bei der geringen Anzahl von Keimen, die wir isolieren konnten, nicht verwundert.

Auch unsere kleine Anzahl genügt, um bei Alcaligenes faecalis eine Resistenzbestimmung fordern zu können.

VII. Die „Escherichеae"-Gruppe.

Die Escherichеae in Bergey's „Manual of Determinative Bacteriology" (Breed u. a. 1948) umfassen die Coligruppe (Escher. coli com., Bethesda, Ballerup, Arizona, Providence) und Aerobacter aerogenes. Außerdem noch die, von uns nicht gefundene Klebsiellagruppe. Alle erwähnten Keime kommen als Saprophyten im Darm des Menschen vor, und können so vor allem an Infektionen des Bauchraumes, der weiblichen Genitale und der Harnwege beteiligt sein. In seltenen Fällen können aber bei allen Infektionen Vertreter aus dieser Gruppe gefunden werden.

Neben den normalen Colibakterien, die nur außerhalb des Darmes pathogen wirken, können serologisch auch Typen festgestellt werden, die bei Vorkommen im Darm der Säuglinge schwere „Dyspepsien" hervorrufen – sog. Dyspepsiecoli (0 111, 0 55, 0 26, 0 127, 0 128, 0 114).

a) Die Coligruppe: Die von uns isolierten Keime aus dieser Gruppe wurden noch nach Untertypen ausdifferenziert. Das Ergebnis:

aa) Escherichia coli communis. Wir konnten den Großteil der Esch. coli com. bei Affektione im Bauchraum feststellen (Tab. 26). 36,6% der Stämme wurden im Peritonitiseiter gefunden, bei Gallenblaseninfektionen 28,5%. Der verhältnismäßig hohe Prozentsatz der Esch. coli com. bei postoperativen Infektionen (11,1%) stammt häufig aus Komplikationen der Infektionen im Bauchraum.

Es liegt im Genius der Krankheiten, daß Esch. coli com. meist als Mischinfektion gefunden wird. Die bei Peritonitiden isolierten Keime kamen nur in 26,7% als Alleinerreger vor, während die bei Hautaffektionen erfaßten Keime immer als Monoinfektionen vorlagen.

	Zahl	%	davon allein	%
Peritonitiseiter	86	36,6	23	26,7
Gallenbl. affektionen	67	28,5	23	34,3
Postop. Infekte	26	11,1	11	42,3
Periproktitis	22	9,3	5	22,7
Urogenitalinfekt.	17	7,2	7	41,1
Traum. Infektionen	5	2,1	—	—
Hautaffektionen	4	1,7	4	100,0
Osteomeyelitis	4	1,7	2	50,0
Subphyren. Abszesse	2	0,9	—	—
Pleuraempyem	2	0,9	—	—
	235	100,0	75	31,9

Tab. 26: Die Herkunft von Escherichia coli com. Der Prozentanteil von Escherichia coli, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektion vorlagen.

Die Resistenzlage (Tab. 27) ist dadurch gekennzeichnet, daß teilweise eine deutliche Steigerung der Resistenz gegen Breitbandantibiotika festzustellen ist. Die Wirkungslosigkeit von Tetracyclin in 14,8% und Oxytetracyclin in 11,9% lassen eine Wahrscheinlichkeitstherapie nicht mehr zu, noch dazu bei Esch. coli com. die Resistenz sich sprunghaft ändern kann. Dies sieht man aus dem Verlauf in den Jahren 1958–1961 bei den einzelnen Antibiotikas. Günstig liegen Streptomycin, Chloramphenikol, Neomycin und Kanamycin. Jedoch muß ge-

sagt werden, daß auch diese Antibiotika nicht immer eine zuverlässige Wirkung versprechen. Die Kombination Sigmamycin liegt hier sehr viel schlechter (36,6% resistent) als ihre Komponente Tetracyclin (14,8%). Dies dürfte weniger auf einen antagonistischen Effekt beider Komponenten beruhen, als vielmehr auf zu geringer Dosierung des Tetracyclins. Das Sigmamycin ist also gegen Esch. coli com. genau so wirksam wie seine (unterdosierte) Komponente allein. Die hohe Resistenz gegen Novobiocin (74,4%), Erythromycin (97,0%) und Penicillin (100,0%) sind keine Resistenzsteigerungen, sondern ein physiologisches Merkmal des Keimes (beschränktes Wirkungsspektrum des Antibiotikums).

Beim Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren (Bauer 1953, Weil und Stempel 1955, Schmidt und Ortel 1956, Lepp 1956, Pressinger 1956, Linzenmeier 1956a, 1957, Habermann 1958, Emmanouildou u. a. 1958, Suter u. a. 1959, Peter 1960) zeichnet sich ebenfalls die große Sprunghaftigkeit des Keimes in der Resistenzbildung ab. Schwankungen von 4% resistent bis 80% resistent (bei Tetracyclin) kommen bei allen Breitbandantibiotika vor. Übereinstimmend wird die absolute Resistenz gegen Penicillin angegeben, während bei Erythromycin sehr eindrucksvolle Wirkungen beobachtet wurden. Günstig liegen zum Teil auch die Sulfonamide.

Wir haben versucht durch Aufstellen von Antibiogrammen mehr Gesetzmäßigkeiten zu finden. Außer einer Unzahl von Resistenztypen kommt aber dabei

	Z. der Tests	Resistenzanteil in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	235	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Streptomycin	235	14,0	3,2	4,2	3,2	6,0
Tetracyclin	235	16,0	8,0	18,1	17,2	14,8
Oxytetracyc.	235	20,0	6,4	10,6	13,7	11,9
Chloramph.	235	16,0	9,7	5,3	0,0	8,1
Erythromycin	235	98,0	97,0	98,0	93,1	97,0
Novobiocin	235	78,0	77,4	65,0	96,5	74,4
Neomycin	235	8,0	3,2	4,2	6,9	5,1
Sigmamycin	235	28,0	42,0	30,0	62,0	36,6
Kanamycin	185	—	3,2	2,1	10,0	3,8
Sulfonamide						
Supronal	112	54,0	12,8	—	—	31,2
Dosulfin	80	56,0	26,6	—	—	45,0
Euvernil	112	58,0	22,6	—	—	38,4
Lederkyn	123	—	—	17,0	6,9	14,6
Gantrisin	123	—	—	13,8	13,7	13,8

Tab. 27: Die Resistenzlage der Escherichia coli com. in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

nicht viel heraus. Lepp (1956) stellte bei 6 Antibiotika, von denen 2 (Penicillin und Sulfonamide) völlig unwirksam waren, also effektiv 4 Antibiotika, allein 9 Resistenztypen fest. Einige Bilder kommen zwar häufiger vor; so waren bei uns 1958 12,0% der Keime gegen sämtliche Breitbandantibiotika resistent. Eine Therapie ohne Resistenzbestimmung ist ein Risiko, das man nicht eingehen soll. Bei dringenden Fällen (Peritionitis) empfehlen sich Chloramphenikol, Kanamycin und einige Sulfonamide.

bb) Bakterium providence: Der Keim hat mit dem Esch. coli com. den Standort gemeinsam. Daher ist auch sein Vorkommen (Tab. 28) ähnlich dem des Esch. coli com. Nur ausnahmsweise kommt der Keim als Monoinfektion vor. (10,8% der Stämme).

Auch sein Resistenzbild (Tab. 29) läßt die Zugehörigkeit zur Escherichiagruppe erkennen. Bei den Antibiotika ist der Resistenzanteil gut übereinstimmend. Die Tetracycline sind etwas wirksamer (4,5% resistent gegenüber 14,8%), dafür sind Neomycin und Kanamycin etwas mehr mit Resistenz belastet (16,2% bzw. 12,0% resistent gegenüber 5,1% bzw. 3,8% bei Escherichia coli communis). Die Kreuzresistenz zwischen den Tetracyclinen ist nicht regelmäßig. Häufig findet man bei Wirksamkeit des Tetracyclins eine Resistenz des Oxytetracyclin und umgekehrt. Zwischen Neomycin und Kanamycin ist die Kreuzresistenz die Regel. Bei günstiger Lage der Tetracycline ist Sigmamycin mit einer hohen Resistenzquote belastet. Bei Vorliegen dieses Keimes soll deshalb auch bei positivem Tetracyclintest Sigmamycin nicht angewendet werden.

Auffallend ist die erfreuliche Wirksamkeit der Sulfonamide, die jedoch auch nicht so ausgesprochen ist, daß eine bakterielle Differenzierung allein genügen würde. Eine Resistenzbestimmung wird in jedem Fall von Nutzen sein.

	Herkunft		als Monoinf.	
	Zahl	%	Zahl	%
Gallenbl. affekt.	13	35,0	1	7,7
Peritonitis	11	29,9	1	9,1
Periproktitis	3	8,1	2	66,7
Postop. Infekte	3	8,1	—	—
Hautaffektionen	2	5,4	—	—
Urogenitalinfekte	2	5,4	—	—
Subphren. Abszeß	1	2,7	—	—
Pleuraempyem	1	2,7	—	—
Traumat. Infekt.	1	2,7	—	—
	37	100,0	4	10,8

Tab. 28: Herkunft der B. providence-Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der B. providence-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektionen vorlagen.

	Z. der Tests	Resistenzanteil in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	37	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Streptomycin	37	0,0	12,5	12,5	0,0	8,1
Tetracyclin	37	0,0	12,5	6,3	0,0	5,4
Oxytetracyc.	37	0,0	12,5	6,3	0,0	5,4
Chloramph.	37	27,3	0,0	6,3	0,0	10,8
Erythromycin	37	100,0	100,0	93,8	100,0	97,3
Novobiocin	37	81,8	87,5	62,5	100,0	75,6
Neomycin	37	18,1	0,0	25,0	0,0	16,2
Sigmamycin	37	27,3	37,5	53,1	50,0	43,2
Kanamycin	25	—	0,0	18,7	0,0	12,0
Sulfonamide						
Supronal	19	18,1	12,5	—	—	15,7
Dosulfin	19	18,1	12,5	—	—	15,7
Euvernil	19	18,1	37,5	—	—	21,0
Lederkyn	18	—	—	12,5	0,0	11,1
Gantrisin	18	—	—	12,5	0,0	11,1

Tab. 29: Die Resistenzlage des Bakt. Providence in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

cc) Bakterium Arizona, eine seltene Variante der Escherichia coli-Gruppe, konnten wir 4 x nachweisen: 3 x bei Cholecystitis (bei Cholelithialis) – davon 1x als Monoinfektion – und einmal bei einer postoperativen Infektion nach einer Perforationsperitonitis.

Das Resistenzbild ist konform mit dem des Esch. coli com.: Absolute Resistenz gegen Penicillin, Erythromycin und Novobiocin, teilweise Resistenz gegen Sigmamycin.

dd) Ballerup, ebenfalls ein Typ aus der gleichen Gruppe, den wir 2 x isolieren konnten (Perforationsperitonitis, Cholangitis). Das Resistenzbild ist nicht von dem des Esch. coli com. zu unterscheiden, die Fähigkeit zur Resistenzentwicklung (gegen Tetracyclin) ist vorhanden.

ee) Bethesda, sei der Vollständigkeit halber erwähnt, konnte einmal bei mischinfizierten Pyovar nachgewiesen werden. Unser Stamm hatte zum Resistenzbild der Escherichiagruppe noch eine Immunität gegen Streptomycin.

b) Die Aerobakter-Gruppe. Aerobakter aerogenes, ein nicht sehr häufiger Bewohner des Darmkanales, konnte bei unserem Krankengut relativ oft isoliert werden. In den Lehrbüchern der Mikrobiologie wird der Keim meist als apathogen beschrieben. Unsere Patienten mit einer Monoinfektion (Tab. 30) beleh-

ren uns aber anders. Häufig kommt der Aerob. aerogenes im Boden und an Pflanzen vor. Es überrascht daher nicht, wenn wir diesen Keim neben Infektionen im Bauchraum (Gallenblaseninfektion 48,7%, Peritonitis 20,5% der Stämme) öfter (15,4%) bei Osteomyelitiden isolieren konnten, die auf Grund einer Kriegsverletzung entstanden waren. Hier kommt der Erreger sogar meist als Alleininfektion vor. (83,3%).

	Zahl	%	als Monoinfekt. Zahl	%
Gallenbl. affect.	19	48,7	4	21,0
Peritonitis	8	20,5	—	—
Osteomyelitis	6	15,4	5	83,3
Urogenitalinfekt.	3	7,7	1	33,2
Traumat. Infekt.	2	5,1	—	—
Subphren. Abszeß	1	2,6	—	—
	39	100,0	10	25,6

Tab. 30: Herkunft der Stämme des Aerobakter aerogenes (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Aerobakter-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektion vorlagen.

	Z. der Tests	Resistenzanteil in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	39	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Streptomycin	39	22,1	0,0	25,0	0,0	12,8
Tetracyclin	39	33,3	10,0	16,7	0,0	15,3
Oxytetracyc.	39	33,3	0,0	16,7	0,0	12,8
Chloramph.	39	11,1	10,0	8,3	0,0	8,1
Erythromycin	39	100,0	80,0	100,0	100,0	92,8
Novobiocin	39	66,7	60,0	50,0	100,0	66,7
Neomycin	39	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sigmamycin	35	66,7	20,0	0,0	50,0	34,3
Kanamycin	29	—	0,0	0,0	0,0	0,0
Sulfonamide						
Supronal	19	66,7	10,0	—	—	36,7
Dosulfin	13	66,7	50,0	—	—	61,5
Euvernil	19	66,7	30,0	—	—	42,1
Lederkyn	20	—	—	16,7	12,5	15,0
Gantrisin	20	—	—	8,3	12,5	10,0

Tab. 31: Die Resistenzlage des Aerobakter aerogenes in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

Der Resistenzanteil gegen die einzelnen Antibiotika (Tab. 31) ist dem der Escherichiagruppe, bei der der Keim auch immer aufgeführt wird, gleich. Diese Ähnlichkeit soll aber nicht über die Tatsache hinwegtäuschen, daß die Keime des Escherichia coli eine Vielzahl von Resistenztypen aufweisen und ein Stamm selten gegen mehr als 3 Antibiotika eine Resistenz bildet. Beim Aerob. aerogenes ist dies völlig anders. Hier findet man eigentlich nur 2 Resistenztypen: einmal eine sehr gute Empfindlichkeit (mit Ausnahme bei den Antibiotika, gegen die eine physiologische Resistenz besteht – Penicillin, Erythromycin und Novobiocin): Zum anderen eine Resistenz, die sich immer über 7 von 13 getesteten Chemotherapeutika ausdehnt häufig sogar über 10.

In der Literatur sind wenig Ergebnisse der Resistenzbestimmung des Aerob. aerogenes beschrieben, weil dieser Stamm meist nicht von der Coligruppe abgetrennt wird. Angaben finden sich nur bei Weil und Stempel (1955), Linzenmeier (1957), Habermann (1958) und Suter u. a. (1959). Aus dem oben gesagten ist verständlich, daß die Resultate der einzelnen Autoren nicht übereinstimmen. Weil, Habermann und Suter haben durchwegs höhere Resistenzquoten, während unsere Angaben mit denen von Linzenmeier (mit Ausnahme beim Streptomycin) noch am besten übereinstimmen. Nachdem die ersten Arbeiten aus den USA stammen und dort die Resistenzbildung der auf dem europäischem Kontinent immer um ca. 2 Jahre voraus sind, ist zu befürchten, daß der Aerobakter einmal eine ähnliche Rolle spielen wird, wie Pseudomonas und Proteus. Seine Resistenzbildungsfähigkeit macht dies wahrscheinlich.

Bei der Therapie soll Neomycin und Kanamycin berücksichtigt werden. Bei beiden Antibiotika wurde nie eine Resistenz beobachtet, auch nicht bei längerer Anwendung. Allerdings sind Kanamycin und Neomycin durch toxische Nebenwirkungen belastet. Sigmamycin liegt auch hier schlechter als seine Komponente.

	Zahl	%	als Monoinfekt. Zahl	%
Gallenbl. affect.	12	52,2	—	—
Peritonitis	3	13,0	—	—
Urogenitalinfekt.	3	13,0	—	—
Postop. Infekt.	3	13,0	—	—
Osteomyelitis	1	4,4	1	100,0
Subphren. Abszeß	1	4,4	—	—
	23	100,0	1	4,4

Tab. 32: Herkunft der Erwinia-Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Erwinia-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektionen vorlagen.

c) Erwinia: Nach der Klassifizierung in Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (Breed u. a. 1948) bilden die Erwinia eine eigene Gattung innerhalb der Enterobacteriaceae. Wegen des Resistenzbildes, das ganz dem der Escherichiagruppe gleicht, soll der Keim als eine Untergruppe dieser Familie abgehandelt werden.

Sein Vorkommen (Tab. 32) ist nicht sehr verbreitet. Als Darmbewohner wird Erwinia fast nur aus dem Bauchraum isoliert (Gallenblasenaffektionen 52,2%, Peritonitis 13,0%) und aus Infektionen der topographischen Nachbarschaft des Darmes (Urogenitalinfektionen, Infektionen als eine Komplikation bei Eingriffen in keimbesiedeltes Gewebe). Fast möchte man glauben, Erwinia hätte keine Monopathogenität. Nur einmal (bei Osteomyelitis 4,4%) konnte der Keim allein nachgewiesen werden.

Die Resistenzlage (Tab. 33) ist, wie oben schon angeführt, ähnlich der des Esch. coli com. Der Resistenzanteil liegt allerdings bei den Tetracyclinen und Chloramphenikol etwas höher als der Escherichiagruppe, sonst ist seine Verwandtschaft zu dieser Gruppe in Bezug auf das Verhalten gegen Chemotherapeutika größer als beim Bakt. providence. Auch hier gilt die Forderung nach einer Resistenzbestimmung.

VIII. Die Proteus-Gruppe.

Benannt nach dem wechselgestaltigen Meeresgreis Proteus, kann dieser vielgestaltige, bewegliche Keim, der aerob. Eiweiß verbrennt und Ammoniak bildet bei fast allen Infektionen isoliert werden (Tab. 34). Knochengewebe (Osteomyelitis 18,5%), Bauchraum (Peritonitis 17,0%, Gallenblaseninfektionen 15,4%, Operationswunden (17,0%) und Urogenitaltrakt (13,8%) sind seine Hauptstandsorte.

Die große Verbreitung des Keimes und seine Resistenzlage (Tab. 35) bilden ein therapeutisches Problem. Neomycin und Kanamycin liegen günstig. Aber bei den meist chronischen Infektionen des Proteus müssen hier die toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden (Partsch 1961). Erfolg verspricht dann nur noch Chloramphenikol mit 13,8% Resistenz, denn die alleinige Anwendung von Streptomycin selektioniert sehr schnell die resistenten Varianten. Interessant ist auch das völlige Übereinstimmen der Tetracycline. Die Kreuzresistenz ist sehr starr ausgebildet. Sigmamycin ist seiner Wirkung nach kaum besser als seine Komponente Tetracyclin. Bei Kanamycin und Neomycin ist die Kreuzresistenz nicht ausgeprägt. Allerdings haben wir hier zu wenig Resistanten (nur 3), um etwas gültiges aussagen zu können.

Ein Vergleich mit anderen Autoren (Heilmeyer 1951/52, Kellner und andere 1954, Weil und Stempel 1954, Schmidt und Ortel 1956, Lepp 1956, Linzenmeier 1956a, 1957, Habermann 1958, Peter 1960) ergibt beim Proteus, als einem Keim mit schnell wechselnder Empfindlichkeit keine völlig übereinstimmenden Werte. Der größte Unterschied kann bei Streptomycin beobachtet werden. Unsere

Resistenzwerte liegen im Vergleich zu anderen Angaben viel niedriger. (Bei Streptomycin wurde eine Resistenz bis 75% beschrieben.) Andrischock und Boese (1959) konnten durch vergleichende Untersuchungen nachweisen, daß der Plattentest bei Proteus gegen Streptomycin nicht einheitlich verläuft und größere Unterschiede erkennen läßt.

	Z. der Tests	Resistenz-anteil	
		Z. der Res.	Ges. in %
Penicillin	23	23	100,0
Streptomycin	23	3	13,0
Tetracyclin	23	9	39,1
Oxytetracyc.	23	6	26,0
Chloramph.	23	4	17,4
Erythromycin	23	22	95,6
Novobiocin	23	17	74,0
Neomycin	23	1	4,3
Sigmamycin	21	10	47,6
Kanamycin	17	1	6,0
Sulfonamide			
Supronal	10	4	40,0
Dosulfon	6	3	50,0
Euvernil	10	5	50,0
Lederkyn	13	3	23,0
Gantrisin	13	3	23,0

Tab. 33: Die Resistenzlage (Absolut- und Prozentwerte der in den Jahren 1958–1961 4/12 isolierten Erwinia-Stämme.

Das Antibiogramm (Tab. 36) unterstreicht die Schwierigkeit therapeutischer Maßnahmen. In ca. 50% steht von den therapeutisch interessanten Antibiotikas nur das Chloramphenikol zur Verfügung. Der Proteus kann gegen jedes Antibiotikum eine Resistenz entwickeln. Die gleichzeitige Resistenz gegen mehrere Antibiotikas (in Tab. 36 Typ 3, 3a, 4, 5), ist sehr ausgesprochen.

Antibiogramme finden sich bei Linzenmeier (1957) und Peter (1958): die Typen stimmen mit uns überein. Die prozentuale Verteilung ist etwas verschieden.

	Zahl	%	als Monoinfekt. Zahl	%
Gallenbl. affect.	12	18,5	7	58,3
Peritonitis	11	17,0	2	18,2
Postop. Infekt.	11	17,0	3	27,3
Gallenb. affekt.	10	15,4	—	—
Urogenitalinfekt.	9	13,8	3	33,2
Periproktitis	5	7,7	2	40,0
Subphren. Abszeß	4	6,1	—	—
Traumat. Infekt.	1	1,5	1	100,0
Pleuraempyem	1	1,5	1	100,0
Hautaffektionen	1	1,5	1	100,0
	65	100,0	20	30,7

Tab. 34: Herkunft der Proteus vulgaris-Stämme (Absolut- und Prozentwerte). Die Absolut- und Prozentwerte der Proteus vulgaris-Stämme, die bei den einzelnen Krankheitsbildern als Monoinfektion vorlagen.

	Z. der Tests	Resistenzanteil in % 1958	in % 1959	in % 1960	in % 1961	in % Ges.
Penicillin	65	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Streptomycin	65	19,0	0,0	25,0	33,2	20,0
Tetracyclin	65	85,7	54,5	91,6	55,5	78,4
Oxytetracyc.	65	85,7	54,5	91,6	55,5	78,4
Chloramph.	65	23,5	9,1	4,1	22,1	13,8
Erythromycin	65	100,0	90,0	100,0	100,0	98,4
Novobiocin	65	47,6	27,3	16,6	11,0	27,6
Neomycin	65	4,8	0,0	0,0	0,0	1,5
Sigmamycin	61	85,7	63,6	62,5	44,3	72,1
Kanamycin	55	—	10,0	0,0	11,0	3,6
Sulfonamide						
Supronal	32	38,1	0,0	—	—	25,0
Dosulfin	26	42,9	40,0	—	—	42,3
Euvernil	32	42,9	45,4	—	—	43,7
Lederkyn	33	—	—	20,8	44,3	27,5
Gantrisin	33	—	—	20,8	44,3	33,2

Tab. 35: Die Resistenzlage des Proteus vulgaris in den einzelnen Jahren unserer Testungen.

Wichtig scheint uns noch der Hinweis, daß bei Vorliegen einer Monoinfektion mit Proteus die Differenzierung und die Testung, wenn möglich und nötig (durch Nicht-Ansprechen der Therapie) nochmals vorgenommen werden soll. Bei der Differenzierung kann nämlich das ungestüme Wachstum des Proteus alle ev. noch vorhandenen Keime überwuchern und eine Monoinfektion vortäuschen.

Resistenz-typen	Antibiotika					
	Pen.	Str.	Tcl.	Otcl.	Chcl.	Neom.
1	—	+	+	+	+	+
2	—	—	+	+	+	+
3	—	—	—	—	+	+
3a	—	+	—	—	+	+
4	—	—	—	—	—	+
5	—	—	—	—	—	—

Typen	Zahl	%
1	12	18,5
2	1	1,5
3	5	7,7
3a	33	50,8
4	7	10,8
5	1	1,5
selten	1	9,2
	65	100,0

Pen. = Penicillin
Str. = Streptomycin
Tcl. = Tetracyclin
Otcl. = Oxytetracyclin
Chcl. = Chloramphenicol
Neom. = Neomycin

Tab. 36: Der Anteil der Keime des Proteus vulgaris an den einzelnen Resistenztypen.

IX. Hemophilus Influenzae.

Wurde einmal als Einzelerreger einer Osteomyelitis durch Kriegseinwirkung gefunden. Der Stamm war resistent gegen Penicillin, Novobiocin, Kanamycin und Sulfonamide. Bei Infektionen chir. Krankengut hat dieser Keim keine Bedeutung.

Abschließend darf über die Resistenzlage und Resistenzbestimmung der bei uns isolierten Keime gesagt werden: Trotz der Vielzahl der Keime lassen sich einige wenige Resistenzgruppen feststellen. Nach unseren Ergebnissen sind dies:

1. Pseudomonas-Gruppe: Sprunghafte Änderung der Resistenz, günstigster Effekt mit Polymyxin, und Neomycin, völlig wirkungslos Penicillin und Erythromycin. Testung unbedingt erforderlich.

2. Staphylococcus pyogenes aureus: Große Fähigkeit zur Resistenzbildung. Resistenzquote bei Sulfonamiden und vielgebrauchten Antibiotikas am größten. Testung auch während der Therapie erforderlich.

3. Dipl. mucosus (B. anitratum). Sehr eigenwilliges Resistenzbild. Keine Einheitlichkeit, deshalb Testung nötig.

4. Streptokokken: (Str. pyog. häm. und anhäm., Strept. viridans). Klares Resistenzbild mit wenig Neigung zur Resistenzentwicklung. Bei Strept. pyog. häm. und anhäm. keine Testung erforderlich. Wirksam sind Tetracycline, Chloramphenikol, Erythromycin und Sigmamycin. Wirkungslos Streptomycin, Neomycin und Kanamycin. Bei Viridans ist die Resistenzquote höher, Testung deshalb anzuraten.

5. Enterokokken-Gruppe: (Strept. faecalis, Strept. liquefaciens). Große Resistenzquote gegen alle Antibiotika und Sulfonamide, kein geordnetes Resistenzbild, deshalb Testung.

6. Alcaligenes faecalis: Mehrere Varianten im Resistenzbild, große Fähigkeit zur Resistenzentwicklung unter der Therapie, Testung nötig.

7. Enterobakterien: (Escherichia coli communis, Providence, Arizona, Ballerup, Bethesda, Aerobacter, Erwinia). Übereinstimmendes Resistenzbild, das aber auch uneinheitlich sein kann. Völlig unwirksam sind Penicillin und Erythromycin. Alle anderen Antibiotika k ö n n e n wirksam sein. Eine Testung klärt dies.

8. Proteus: Sehr uneinheitliche Resistenzlage, die dem der Enterobakterien noch etwas gleicht, die Resistenzquote ist allerdings sehr viel höher. Testung unbedingt erforderlich.

J Der Wert der Bakterienresistenzbestimmung für die Prognose der einzelnen Krankheitsbilder.

Im Schrifttum wurde öfter die Frage nach dem Wert der Bakterientestung aufgeworfen und behandelt (Wilde 1951, Eufinger 1951, 1952, Schmid 1952, Wachsmuth 1949, Fust und Böhni 1953, Kellner u. a. 1954, Veltmann 1955, Schüler 1957 u. v. a.). Dabei wurden aber meist nur Gesamtwerte angegeben und nicht nach den einzelnen Krankheitsbildern ausdifferenziert. Dies aber erscheint uns sehr wichtig, denn jede Krankheit schafft andere Voraussetzungen. Bei einer Perforationsperitonitis ist es nicht gleichgültig, ob diese eine Magenperforation zur Ursache hat. Der erforderliche chir. Eingriff ist sehr verschieden und schafft durch die zusätzliche Traumatisierung neue Gefahrenelemente. Auch liegen bei den einzelnen Krankheitsbildern völlig verschiedene Erreger vor. Zuletzt muß die Antibiotikaanwendung nach der vorliegenden Krankheit ausgerichtet wer-

den: bei Osteomyelitis würde die lokale Applikation mehr Erfolg haben als eine perorale, bei Gallenblasenaffektionen geben die Tetracycline mehr Aussicht auf Erfolg als das Chloramphenikol, das in der Gallenflüssigkeit nicht angereichtert wird. So soll hier der Wert der Testung für alle Kranheitsbilder einzeln erörtert werden.

I. Diffuse oder lokale Peritonitis nach Appendizitis perforata.

Die Perforation der Appendix bei einem akuten Empyem ermöglicht die Invasion von Bakterien in die Bauchhöhle und dort ihre sehr schnelle Vermehrung. Die Folgen sind eine allgemeine schwere, eitrige Entzündung sowohl des viszeralen wie des parietalen Bauchfells mit dem klinischen Befund der brettharten Bauchdeckenspannung, ein toxisch bedingter Schockzustand, paralytischer Ileus und Verschiebungen im Elektrolythaushalt.

Die Therapie muß sich nach diesen Gegebenheiten richten: Entfernung der Infektionsquelle (durch Operation), Unterstützung des Körpers im Kampf gegen die eingedrungenen Bakterien (durch Antibiotika und Chemotherapeutika), Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Eiweißsubstitution (Infusionen) (Hartenbach 1960).

Hier soll nur die Bekämpfung der bakteriellen Infektion mit antibiotisch wirksamen Mitteln Beachtung finden.

Bei 60 Patienten mit diesem Krankheitsbild – alle Altersgruppen waren vertreten – konnten wir 132 Bakterienstämme aus dem Baucheiter isolieren. Die Beteiligung der einzelnen Keime ist aus Tab. 37 zu ersehen. Die durch App. perforata verursachten Peritonitiden sind nahezu immer mit Escher. coli comm. besiedelt. In 98,3% der Fälle wurde dieser Stamm gefunden, in einem Drittel der Fälle (33,2%) als einziger Stamm. Nur bei einem einzigen Patienten lag eine Monoinfektion mit Proteus vor. Sehr hoch ist auch der Anteil des Proteus (16,7%), des Providence und des Pseudomonas (je 15%) an Mischinfektionen. Erwähnenswert ist noch das 3malige (5,0% der Fälle) Vorliegen des Aerobakter aerogenes.

Es liegen bei der Peritonitis nach App. perforata demnach hauptsächlich therapieresistente Keime vor, die vor allem die Fähigkeit zur Resistenzbildung haben und eine große Sprunghaftigkeit in ihrem Resistenzbild aufweisen. Dies findet seinen Ausdruck darin, daß die Mortalität der Peritonitis auch in der Sulfonamid- und Antibiotikaaera immer noch bis zu 8% angegeben wird (Wright 1951, weitere Angaben bei Hecker und Berg 1956).

Vergleicht man die Sensibilität der bei App. perforata aus dem Bauchraum isolierten Keime (Tab. 38) mit der Resistenzlage der einzelnen Bakterienarten, so kann man überraschend feststellen: Die Enterobakterien (Escher. coli comm., Providence, Erwinia, Aerobakter usw.), Proteus und Pseudomonas aus dem Bauchraum haben eine geringere Resistenzquote, als die Gesamtzahl der entsprechenden Keime. Vor allem liegen die Sulfonamide bei Proteus und Pseudomonas hier weit günstiger. Dagegen weisen die Streptokokken aus dem Bauchraum eine höhere Resistenz auf.

	Z. d. Pat. bei denen d. Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Escher. coli com.	59	98,3	20	33,2
Proteus	10	16,7	1	1,7
Providence	9	15,0	—	—
Pseudom. aerug.	9	15,0	—	—
Strept. pyog. häm.	5	8,3	—	—
Strept. viridans	5	8,3	—	—
Str. pyog. anhäm.	4	6,7	—	—
Str. liquefaciens	4	6,7	—	—
Aerob. aerogenes	4	6,7	—	—
Alcalig. faecalis	3	5,0	—	—
Staph. pyog. aureus	3	5,0	—	—
Strept. faecalis	1	1,7	—	—
Erwinia	1	1,7	—	—
Ballerup	1	1,7	—	—
Keimzahl gesamt	132		21	35,0

Testungen: 60

Tab. 37: Die Häufigkeit (Absolut- und Prozentwerte) der einzelnen Bakterienarten bei 60 an lokaler oder diffuser Peritonitis nach akut abscedierender Appendizitis oder akutem Empyem der Appendix erkrankter Patienten.

Eine Appendizitis perforata erfordert sofortiges Handeln. Man kann also nicht auf das Eintreffen des Testergebnisses warten. Mit der chir. Behandlung muß auch die Chemotherapie einsetzen. Hierfür bieten sich bei App. perforata an (Tab. 38): Streptomycin mit einer Resistenz von nur 11,3% sämtlicher bei Peritonitis isolierter Keime, Chloramphenikol und Kanamycin (je 12,0% Resistente) und die Tetracycline (13,6 bzw. 18,2% Resistente). Streptomycin ist allerdings durch eine sehr schnelle (one step) Resistenzentwicklung belastet, soll also nicht über längere Zeit gegeben werden. Als Lokalantibiotikum zur intraperitonealen Anwendung (1,0 gr in 1–5%iger Lösung) während der Operation hat es sich bewährt. Damit könnte die geringere Empfindlichkeit von Chloramphenikol und den Tetracyclinen gegen Proteus und Pseudomonas kompensiert werden. Einen ähnlichen Effekt verspricht auch die zusätzliche Verabreichung von Supronal (WZ), das hier ebenfalls sehr gut gegen beide Keime wirkt.

Z. d. Tests	Resistenzanteil in %						
	Entero bakt. 88	Strept. kokk. 14	Prot. vulgar. 10	Pseud. aerug. 9	Entero kokk. 5	Andere Stämme 6	Ges.-zahl 132
Penicillin	100,0	64,3	100,0	100,0	80,0	100,0	95,4
Streptomycin	3,4	50,0	10,0	0,0	40,0	33,2	11,3
Tetracyclin	7,9	7,1	60,0	66,7	40,0	33,2	18,2
Oxytetracyc.	5,7	7,1	60,0	33,2	20,0	33,2	13,6
Chloramph.	6,8	14,2	0,0	77,8	20,0	0,0	12,1
Erythromycin	96,6	14,2	90,0	77,8	0,0	50,0	80,3
Novobiocin	73,9	7,1	40,0	77,8	60,0	0,0	60,6
Neomycin	9,1	78,4	0,0	44,3	80,0	0,0	20,4
Sigmamycin	34,1	35,5	60,0	66,7	20,0	0,0	38,0
Z. d. Tests	71	7	9	5	3	5	100
Kanamycin	2,8	71,4	0,0	60,0	66,7	0,0	12,0
Z. d. Tests	42	10	5	5	4	5	71
Supronal	31,0	20,0	0,0	20,0	25,0	100,0	31,0
Euvernil	28,6	80,0	0,0	60,0	50,0	80,0	40,8
Z. d. Tests	46	4	5	4	1	1	61
Lederkyn	26,1	75,0	0,0	50,0	100,0	100,0	34,9
Gantrisin	28,3	100,0	0,0	50,0	100,0	100,0	31,1

Tab. 38: Die Resistenzlage der bei diffuser oder lokaler Peritonitis nach App. perforata isolierten Keime.

Wir haben bei unseren 60 Fällen als erstes Antibiotikum, das ja ohne Testergebnis ausgewählt werden muß, am häufigsten Chloramphenikol in 33 Fällen (55,0%) angewendet (Tab. 39). Es folgt Tetracyclin (31,0%) und Oxytetracyclin. Je einmal wurde eine Streptomycin- Penicillinkombination, Streptomycin, Sigmamycin und Kanamycin verabreicht. Immer wurde dabei – mit einigen Ausnahmen – das Chemotherapeutikum während der Operation intraperitonial gegeben und dann in der üblichen Dosierung und Applikationsart. Konnte innerhalb von 1–2 Tagen keine Besserung beobachtet werden, so wurde das Antibiotikum abgesetzt und ein anderes verabreicht, oder nebenher ein zweites Antibiotikum gegeben. Trat jedoch eine Besserung ein – das war 27 mal beim 1. Antibiotikum der Fall, so wurde das Mittel weitergegeben. In Tab. 39 sind die Antibiotika aufgeführt, die sogleich bei der ersten Anwendung eine Besse-

	Behandelte Pat. gesamt		Erfolge beim 1. Antibioti.	
	Zahl	%	Zahl	%
Chloramph.	33	55,0	13	39,4
Tetracyclin	19	31,6	10	52,6
Oxytetracyclin	4	6,6	2	50,0
Fortecillin	1	1,7	1	100,0
Streptomycin	1	1,7	1	100,0
Sigmamycin	1	1,7	—	—
Kanamycin	1	1,7	—	—
	60	100,0	27	45,0

Tab. 39: Der Anteil der einzelnen Antibiotika bei der ohne Kenntnis des Testergebnisses sofort einsetzenden Chemotherapie bei App. perforata. Der Anteil der Antibiotika bei der per primam Heilung.

rung bewirkten. Die beste Wirkung hatte demnach das Tetracyclin, das in 52,6% der Fälle, bei denen es zur Anwendung kam, einen günstigen Einfluß hatte. Chloramphenikol wirkte in 39,4%. Die anderen Antibiotika sind zu wenig angewandt worden um etwas gültiges aussagen zu können.

Das Testergebnis wurde immer am 3. oder 4. Tag bekannt (also nach 2 oder 3 Tagen).

Rückblickend mit Berücksichtigung des Testergebnisses kann gesagt werden (Abb. 6): Von den 60 Patienten erhielten 54 ein nach dem Test wirksames Mittel, 6 ein unwirksames.

Bei 24 Patienten der ersten Gruppe brauchte kein zweites Antibiotikum gegeben werden; aber auch bei den unwirksamen Antibiotikas zeigten 3 einen Erfolg, der die Anwendung eines weiteren Antibiotikums überflüssig machte. 27 Patienten (45,0%, Tab. 39) konnten also unter einer routinemäßigen Antibiotikatherapie ohne Testung einer sanatio per primam zugeführt werden.
Durch die Umstellung der Therapie auf ein 2. Antibiotikum kamen nochmals 9 Patienten zu einer Besserung, die das Testergebnis überflüssig machte. Bei 4 Patienten trat zu diesem Zeitpunkt allerdings der Tod ein. 18 Patienten mußten ein 3. Antibiotikum zugeführt bekommen, das jetzt allerdings nach dem Testergebnis ausgewählt werden konnte. Dieses soll jedoch kein schon verwendetes Mittel sein und auch kein Antibiotikum, bei dem die Gefahr der Kreuzresistenz mit einem verabreichten Antibiotikum besteht. Durch diese Therapie konnten nochmals 13 Patienten geheilt werden.

18 Patienten (30,0%) können also das Testergebnis in Anspruch nehmen. Bei 70% hat sich das Krankheitsbild zu diesem Zeitpunkt so geklärt, daß kein Antibiogramm mehr nötig war.

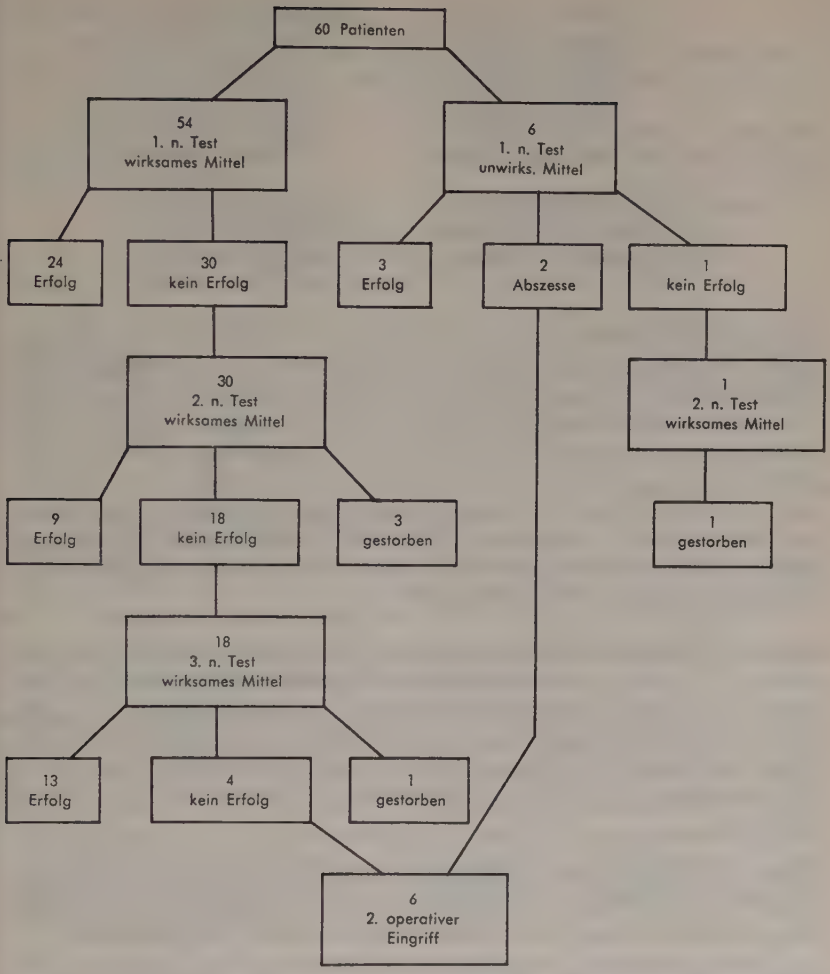


Abb. 6: Der Verlauf und Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie bei lokaler oder diffusen Peritonitis durch Appendizitis perforata.

„Kein Erfolg" besagt, daß kein **rasches** Ansprechen auf die Antibiotikagabe zu beobachten war.

Will man nun die Leistung der Resistenzbestimmung beurteilen, so muß man sich anfangs klar werden, was man bei einer Peritonitis als Erfolg ansehen kann. Bei der Schwere dieses Krankheitsbildes darf jeder nicht verstorbene Patient als Erfolg gewertet werden; sogar Fälle, die einen 2. chir. Eingriff wegen einer Komplikation (Douglas- Bauchdeckenabszeß) verlangen, dürfen als Teilerfolg angesehen werden. Damit darf gesagt werden:

Testung + Klinik +	:	46 Fälle = 76,6%
Testung — Klinik —	:	1 Fall = 1,7%
Testung + Klinik (+)	:	4 Fälle = 6,7%
Testung + Klinik —	:	4 Fälle = 6,7%
Testung — Klinik +	:	3 Fälle = 5,0%
Testung — Klinik (+)	:	2 Fälle = 3,3%

Also: Volle Übereinstimmung	in	47 Fällen = 78,3%
Teilweise Übereinstimmung	in	4 Fällen = 6,7%
Keine Übereinstimmung	in	9 Fällen = 15,0%

Eine fehlende Übereinstimmung in 15,0% ist kein Grund, die Testung abzulehnen. Wäre noch zu berücksichtigen, daß ja effektiv nur in 18 Fällen (30%) das Testergebnis zur Anwendung kommt. Wenn man aber bedenkt, daß auch zu diesem Zeitpunkt noch Todesfälle eintreten können, dann soll bei einer Peritonitis im Anschluß an eine App. perforata immer die Testung ausgeführt werden. — Auch ist zu erwähnen, daß die Auswahl eines 3. Antibiotikums nicht mehr die große Chance hat, ein voll wirksames Mittel zu erreichen, noch dazu wo dieses Antibiotikum mit den vorher verabreichten kein Analogon sein darf, das zu einer Kreuzresistenz führen könnte. Ohne Testergebnis wird die Therapie damit zu einem Pockerspiel.

Bei den nicht übereinstimmenden Fällen mit schlechter Prognose (4 gestorben) — Alter 25, 30, 54, 55 Jahre – waren immer Mischinfektionen vorhanden. 2-mal wurde ein Proteus, einmal ein Pseudomonas isoliert, die gegen die angewandten Antibiotika laut Testung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (Entnahme des Materials zur Resistenzbestimmung) sensibel waren. Dreimal war die Todesursache ein toxisches Kreislaufversagen, einmal eine Thrombose mit Pneumonie.

Bei den 5 Erfolgen trotz Anwendung unwirksamer Mittel lag viermal eine Monoinfektion mit Escher. coli com. vor, einmal eine Mischinfektion Esch. coli com. und Strept. viridans. Außerdem handelte es sich um junge Menschen.

Wir hatten eine Mortalität von 8,3%. Diese erscheint im Augenblick sehr hoch, wenn man Berichte anderer Autoren liest, die eine Mortalität von 0% oder wenig darüber angeben (Sosnjakav u. a. 1949, Jäger 1951, Gruber 1953, Bailey 1950, Schmitt 1954, Hörhold 1955). Der Begriff der Peritonitis ist leider nicht streng definiert. Außerdem sind diese günstigen Ergebnisse nur an kleinen Serien (höchstens 39) erreicht worden. Große Statistiken sind auch im Schrifttum mit höheren Mortalitätsziffern belastet: Foti (1949) 5,9%; Subladze (1949) 7,7%; Burnett (1949) 8,0%; Wright (1951) 8,0%; Berndt (1958) 5,4%; Maurer (1958) 6–15%; Abszeßbildungen, die einen 2. chir. Eingriff erforderten, sahen wir in 10%. Dieses Ergebnis ist im Vergleich zu Temelkoff (1957) 12% und Berndt (1958) 18% erfreulich günstig.

Abschließend darf gesagt werden:

1. Bei 60 Patienten mit Peritonitis nach App. perforata konnte bei 18 (=30,0%) das Testergebnis zur Antibiotikatherapie herangezogen werden.

2. Die Übereinstimmung zwischen Test und Klinik ist folgende: (wegen der Schwere des Krankheitsbildes wurde hier nicht jede Antibiotikumanwendung für sich allein beurteilt):

Volle Übereinstimmung	in 47 Fällen	= 78,3%
Teilweise Übereinstimmung	in 4 Fällen	= 6,7%
Keine Übereinstimmung	in 9 Fällen	= 15,0%

3. Eine Übereinstimmung von 85,0% ist für den klinischen Betrieb eine hinreichende Genauigkeit. Trotz der geringen Anwendung der Testergebnisse in nur 30% ist es gerade bei diesen Patienten eine sehr gute Grundlage für die Therapie, denn um die Zeit des Bekanntwerdens der Ergebnisse (3. Tag), entscheidet sich der Verlauf und Ausgang der Krankheit.

II. Peritonitis nach Magen- Darmperforation.

Die Peritonitis nach Magen- Darmperforation ist ein ungleich schwereres Krankheitsbild als die Perforation der Appendix. Komplizierend ist hier die Schwere der Grundkrankheit (Ulcus, ulzerierendes Carzinom, postoperative Nahtdehiszenz, Darmgangrän), die teilweise sehr massive Bakterieninvasion und das Austreten des Darminhaltes in der Bauchhöhle.

Die Keime, die bei diesem Krankheitsbild isoliert wurden (Tab. 40), sind zum großen Teil physiologische Darmbewohner. Zum Unterschied zur Peritonitis nach App. perf. ist hier das Infektionsbild sehr bunt. Kein Keim kommt bevorzugt häufig vor. Dafür sind Infektionen mit Einzelerregern zahlreicher. Dabei ist die Prognose günstiger, was aber ursächlich nicht auf die Erregerzahl zurück geht, sondern auf die Grundkrankheit, die keine massive Bakterieninvasion zuläßt. Mischinfektionen lagen immer bei Dünndarm- und Colonperforationen vor; dabei konnten bis zu 6 Keime isoliert werden.

Die Resistenzlage, der hier isolierten Keime (Tab. 41), wird zum größten Teil von den Enterobakterien (Escher. coli comm., Providence, Erwinia, Aerobacter) und Streptokokken bestimmt. Dabei ist bemerkenswert, daß die Enterobakterien und zum Teil auch die Streptokokken eine weit höhere Resistenz aufweisen als die Allgemeinzahl der entsprechenden Keime und der Keime bei App. perf.. Bei der Antibiotikatherapie der Peritonitis ist es also nicht gleichgültig, welche Ursache diese Bauchhöhlenentzündung hat (App. perf. oder Magen-Darmaffektionen). Für die erste ungezielte Anwendung gibt hier das Chloramphenikol ausreichend Aussicht auf Erfolg. Sigmamycin ist der Vorzug vor den Tetracyclinen zu geben. Es soll allerdings in Dauertropf zugeführt werden und nicht per os. Von den Sulfonamiden hat das Gantrisin (WZ) noch eine einigermaßen günstige Lage.

	Z. d. Pat. bei denen der Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Escher. coli com.	9	60,0	3	20,0
Strept. pyog. anhäm.	7	46,6	1	6,7
Aerob. aerogenes	4	26,6	—	—
Staph. pyog. aureus	2	13,3	1	6,7
Strept. viridans	2	13,3	1	6,7
Erwinia	2	13,3	—	—
Pseudom. aerugin.	2	13,3	—	—
Strept. pyog. häm.	2	13,3	—	—
Stre. liquefaciens	2	13,3	—	—
Proteus	1	6,7	1	6,7
Providence	1	6,7	—	—
Dipl. pneumoniae	1	6,7	—	—
Keimzahl gesamt	35		7	46,6

Testungen: 15

Tab. 40: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 15 an Peritonitis nach Magen- und Darmperforationen erkrankter Patienten. Peritoniden nach App. perforata und Gallenblasenperforationen sind hier nicht berücksichtigt.

Wir gaben bei unseren 15 derartigen Krankheitsfällen neunmal als erstes Antibiotikum Chloramphenikol (Applikation wie bei App. perf. intraperitoneal und übliche Zuführung) und konnten nach Bekanntwerden des Testergebnisses feststellen, daß dieses Antibiotikum stets nach Test wirksam war. Von den 6 Tetracyclinen, die als erstes Antibiotikum gegeben wurden waren 5 nach Test unwirksam.

Als Beurteilung bei Peritonitis nach Magen- Darmaffektionen darf ebenso wie bei App. perf. ein Bewahren vor dem Tode als Erfolg gewertet werden. Ein Teilerfolg ist die Ausheilung unter Fistel- oder Absceßbildung.

In Abb. 7 ist der Verlauf und Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie dargestellt. Darnach hat 1/3 der Patienten als erstes Chemotherapeutikum (blinde Therapie) ein nach dem Test unwirksames Mittel erhalten. Die Folge war ein Versagen in 4 Fällen, nur eine Peritonitis heilte unter Fistelbildung aus, die einen 2. chir. Eingriff erforderte.

Z. d. Tests	Entero-bakt. 16	Strept-kokken 11	Andere Stämme 8	Gesamt-zahl 35
Penicillin	94,0	18,2	87,5	68,6
Streptomycin	25,0	81,8	87,5	57,1
Tetracyclin	37,5	9,1	62,5	34,3
Oxytetrac.	31,2	9,1	75,0	34,3
Chloramph.	12,5	0,0	25,0	11,3
Erythromyc.	94,0	0,0	75,0	60,0
Nocobiocin	56,2	0,0	37,5	34,3
Neomycin	0,0	72,7	62,5	37,1
Sigmamycin	50,0	0,0	25,0	28,6
Z. d. Tests	11	9	5	25
Kanamycin	0,0	100,0	20,0	40,0
Z. d. Tests	6	2	4	12
Supronal	66,7	0,0	75,0	41,6
Euvernil	66,7	100,0	75,0	58,3
Z. d. Tests	10	9	4	23
Lederkyn	20,0	66,7	100,0	52,1
Gantrisin	0,0	22,1	75,0	27,7

Tab. 41: Die Resistenzlage der bei Peritonitis nach Magen- oder Darmperforation isolierten Keime.

Von den 10 Patienten, die nach Test ein wirksames Mittel erhielten, konnten nur 2 einer sofortigen Heilung zugeführt werden. Bei 5 zeigte das Antibiotikum kein sofortiges Ansprechen, 3 Patienten starben trotz des wirksamen Mittels. In 8 Fällen mußte ein 2. antibiotisches Mittel angewandt werden. Bei 2 Patienten wurde dies bereits nach dem Testergebnis ausgesucht, 6 mußten nochmals blind therapiert werden. Der Erfolg dieser 2. Antibiotikatherapie ist eine Ausheilung unter Absceßbildung in 3 Fällen, zwei Patienten starben, 3 Patienten zeigten keinen Erfolg. Bei den letzten 3 Fällen konnten durch Behandlung mit einem dritten Antibiotikum (nach Testergebnis) zwei unter Absceß- bzw. Fistelbildung, gerettet werden, während der dritte Patient starb.

Testung + Klinik + : 2 Fälle = 13,3%
Testung — Klinik — : 2 Fälle = 13,3%
Testung + Klinik (+) : 2 Fälle = 13,3%
Testung + Klinik — : 5 Fälle = 33,4%
Testung — Klinik + : — —
Testung — Klinik (+) : 4 Fälle = 26,7%

Damit gilt:

Volle Übereinstimmung in 4 Fällen = 26,6%
Teilw. Übereinstimmung in 2 Fällen = 13,3%
Keine Übereinstimmung in 9 Fällen = 60,1%

In ca. 60% der Fälle stimmen hier also Klinik und Testung nicht überein. Die Schwere des Krankheitsbildes wird eben nicht allein von der Infektion des Bauchraumes bestimmt, sondern diese stellt nur eine Komplikation der Grundkrankheit dar. Von dieser hängt die Prognose ab. Wenn man noch bedenkt, daß von den 26 Antibiotikaanwendungen insgesamt nur 5 (= ca. 20%) nach dem Testergebnis ausgewählt werden konnten, so kann man sagen, daß hier die Testung für die Therapie keine Unterstützung und Hilfe ist.

Bei den nicht übereinstimmenden Fällen mit infauster Prognose (5 gestorben) handelte es sich ausschließlich um ältere Patienten (60, 62, 68, 72, 78 Jahre). In je 2 Fällen war die Ursache der Perforation ein Sigmacarzinom und eine gangränöse Darmentzündung einmal eine Perforation eines Ulcus ventriculi (15 Std. nach Perf. Therapiebeginn).

Viermal darf die schwere Infektion des Bauchraumes als begünstigendes Moment in der Todesursache angesehen werden, einmal eine Herzdekompensation bei bestehender Insuffizienz.

Zusammenfassend läßt sich sagen: 1. Bei Peritonitis nach Magen-Darmaffektionen stimmen Testung und Klinik nur in ca. 40% der Fälle überein. Diese Übereinstimmung ist zu gering, als daß der Test bei diesem Krankheitsbild klinisch Verwendung finden könnte. Der Ausgang des Leidens wird von der Grundkrankheit bestimmt.

2. Bei der 26-maligen Anwendung von Antibiotika mußte 21 mal blind (ohne Testergeb.) ausgewählt werden. Dabei wurde in 15 Fällen (= 72%) ein wirksames Mittel gefunden. Nur in 5 Fällen konnte nach dem Testergebnis ausgewählt werden. Unterlegt man bei diesen 5 Fällen noch die Diskrepanz zwischen Klinik und Testung (60% – Punkt 1), so kann nur bei 3 Patienten (= 12%) ein Erfolg auf Grund der Resistenzbestimmung angenommen werden.

3. Die unklare Aussage, die zu geringe Anwendungsmöglichkeit und das zu späte Bekanntwerden der Resistenzbestimmung und das Festlegen der Prognose durch die Grundkrankheit machen bei Peritonitis nach Magen- Darmperforation eine Resistenzbestimmung überflüssig. Sie kann die Therapie nicht nennenswert unterstützen und ist für die Prognose untauglich.

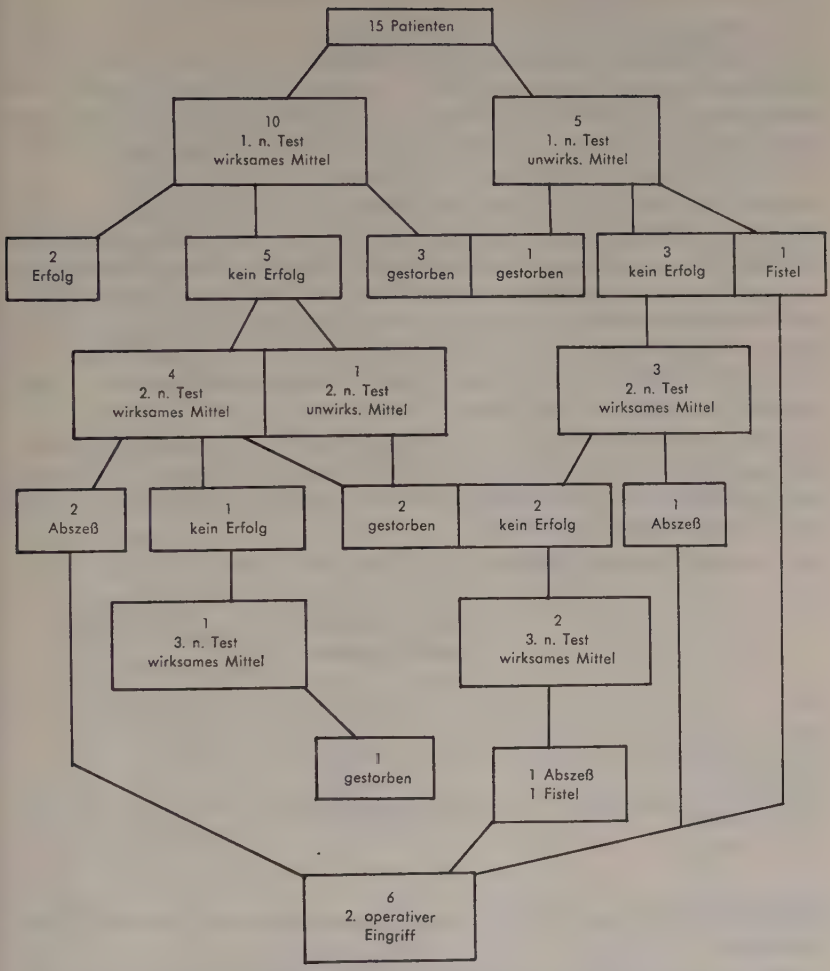


Abb. 7: Der Verlauf und Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie bei Peritonitis nach Magen- oder Darmperforation.

Das Testergebnis war zum Teil bereits bei der Anwendung des 2. Antibiotikums, immer aber beim 3. bekannt.

„Kein Erfolg" = kein r a s c h e s Ansprechen (s. Abb. 6).

III. Die akut phlegmonöse Cholezystitis ohne Cholelithiasis.

Die Gallenblase ist wie kaum ein anderes Organ in der Bauchhöhle zu Entzündungen disponiert. Ursächlich ist die anatomische Gestalt und die topographische Lage dafür verantwortlich zu machen. Trotz der Disposition zu Entzündungen ist die akute Cholecystitis bei steinfreier Gallenblase aber selten. Der übliche Weg geht über eine chronische, leichte Cholecystis zur Cholelithiasis und akuten Gallensteinkrankheit.

Unter unserem Krankengut konnten wir öfter dieses Krankheitsbild diagnostizieren. Die Patienten boten anfangs alle das Bild einer akuten Gallensteinkrankheit. Die röntgenologische Diagnostik fiel in diesem Stadium meist negativ aus, was wegen der Konzentrationsschwäche der entzündeten Gallenblasenwand nicht verwundert. Eine sofort einsetzende Antibiotikatherapie ließ in wenigen Fällen eine Heilung ohne chir. Eingriff zu. In 11 Fällen wurde nach Abklingen der Entzündung, bzw. bei Verschlechterung des Zustandes (3 Perforationen) sofort chir. vorgegangen.

Die dabei aus der Galle isolierten Keime sind aus Tab. 42 ersehen. Es konnten fast ausschließlich Enterobakterien (in ca. 82%) gefunden werden. Am häufigsten war Escher. coli comm. beteiligt (in 72,7% der Fälle). Es folgten Aerobakter (36,7%) und Providence (in 18,2%).

	Z. d. Pat. bei denen der Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Escher. coli com.	8	72,7	5	45,4
Aerob. aerogenes	4	36,3	1	9,1
Providence	2	18,2	1	9,1
Alcalig. faecalis	1	9,1	1	9,1
Str. liquefaciens	1	9,1	—	—
Keimzahl gesamt	16		8	72,7

Testungen: 11

Tab. 42: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 11 an akut phlegmonöser Cholezystitis (ohne Cholelithiasis) erkrankter Patienten. 3 Patienten wiesen als Komplikation eine Gallenblasenperforation mit galliger Peritonitis auf.

In 72,7% der Fälle war nur ein einziger Stamm für die akute Infektion verantwortlich. Auch hier lag Escher. coli comm. mit 45,4% an der Spitze.

Die Resistenzlage der hier isolierten Keime (Tab. 43) bestimmen die Enterobakterien. Sie stimmt mit der Resistenzlage der Allgemeinzahl dieser Keime überein. Trotzdem die Patienten vor der Entnahme des Testmaterials einer Anti-

	Resistenzanteil in %		
	Entero-bakt.	Andere Stämme	Gesamt-zahl
Z. d. Tests	14	2	16
Penicillin	100,0	100,0	100,0
Streptomycin	7,2	50,0	12,5
Tetracyclin	14,4	0,0	12,5
Oxytetrac.	21,6	0,0	18,7
Chloramph.	7,2	0,0	6,3
Erythromyc.	100,0	100,0	100,0
Nocobiocin	85,7	0,0	75,0
Neomycin	0,0	50,0	6,3
Sigmamycin	35,7	0,0	31,3
Zahl	11	2	13
Kanamycin	0,0	50,0	7,7
Zahl	4	2	6
Supronal	0,0	50,0	16,7
Euvernil	0,0	50,0	16,7
Zahl	10	—	10
Lederkyn	0,0	—	0,0
Gantrisin	0,0	—	0,0

Tab. 43: Die Resistenzlage der bei phlegmonöser Cholezystitis (ohne Cholelithiasis) isolierten Keime.

biotikatherapie unterzogen wurden hat sich das Resistenzbild nicht geändert. Dies könnte aber auch auf dem Umstand beruhen, daß das infektiöse Material mit dem antibiotischen Mittel gar nicht in Berührung kam. Bei den 3 Perforationen ist dies sehr wahrscheinlich; denn die Antibiotikatherapie zeigte hier keinerlei Wirkung, sodaß die Krankheit bis zur Perforation fortschritt. In den übrigen 8 Fällen ließ aber die sofortige Besserung bis zur Operabilität mit dem Einsetzen der Chemotherapie diese Vermutung nicht aufkommen. Lauda (1956) weist darauf hin, daß die Gallenblasenwand auch über die Arteria cystica und nicht nur über die Gallenwege mit dem Antibiotikum versorgt wird. Dies dürfte auch der Grund sein, daß wir auch bei Chloramphenikol das in der Galle nicht konzentriert wird, keine geringere Erfolgsziffer als bei Tetracyclin, das in der Galle bis 16-fach angereichert wird (Baur und Linzenmeier 1951) beobachten konnten. Bei Cholangitiden ist dieser Unterschied zwischen den beiden Chemo-

therapeutikas allerdings von Bedeutung. Chloramphenikol hat also bei Cholecystitis keine Einschränkung der Indikation. Außerdem empfehlen sich noch Neomycin und Tetracyclin, von den Sulfonamiden Lederkyn (WZ) und Gantrisin (WZ).

Der Verlauf und der Erfolg der postoperativen Therapie unserer 11 Patienten mit diesem Krankheitsbild ist in Abb. 8 dargestellt. Es überrascht die trotz der guten Empfindlichkeit der Keime relativ häufige Anwendung (4 Fälle) von unwirksamen Mitteln bei der ersten blinden Therapie. Mit diesen Chemotherapeutikas konnte auch kein Erfolg erreicht werden. In der Folgezeit bekamen aber dann auch diese Patienten ein nach Test wirksames Antibiotikum.

Insgesamt wurde 20 x eine antibiotische Therapie bei den 11 Patienten angesetzt. 2 x konnte bereits das 2. Antibiotikum nach dem Testergebnis ausgewählt werden, 3 x das 3. Mittel. Insgesamt kam damit das Testergebnis 5 x zur Anwendung.

Wie bei App. perf. und bei Peritonitis nach Magen- Darmaffektion kann auch hier nicht jede Antibiotikatherapie einzeln beurteilt werden, weil durch die Schwere der Krankheit mit akuter Lebensgefahr bei nicht sofortiger guten Wirkung sogleich ein anderes Chemotherapeutikum angewandt wurde. Bei der Kürze der Anwendung kann also nicht gesagt werden, ob das antibiotische Mittel schließlich nicht doch zu einem Erfolg geführt hätte. Ein Erfolg darf hier genauso wie bei Peritonitis nach App. perf. bzw. Magen- Darmperf. definiert werden: Lebenserhaltende Therapie ist ein Erfolg, Ausheilung unter Absceßbildung bzw. Fistel ein Teilerfolg. Damit kann gesagt werden.

Testung +	Klinik +	: 3 Fälle	= 27,3%
Testung —	Klinik —	: 1 Fall	= 9,1%
Testung +	Klinik (+)	: 3 Fälle	= 27,3%
Testung +	Klinik —	: 4 Fälle	= 36,3%

Volle Übereinstimmung	in 4 Fällen	= 36,3%
Teilweise Übereinst.	in 3 Fällen	= 27,3%
Keine Übereinstimmung	in 4 Fällen	= 36,3%

Bei den 4 nicht übereinstimmenden Fällen mit infauster Prognose (4 gestorben im Alter von 54, 60, 72, Jahren) war 3 x eine Perforation der Gallenblase eingetreten mit anschließender galliger Peritonitis, die dann trotz Einsetzen jeglicher Therapie zum Tode führte; einmal war die phlegmonöse Cholecystitis nur eine Komplikation eines Pankreaskopfcarzinoms, an der die Patientin (72 Jahre) nach einer Palliativoperation starb.

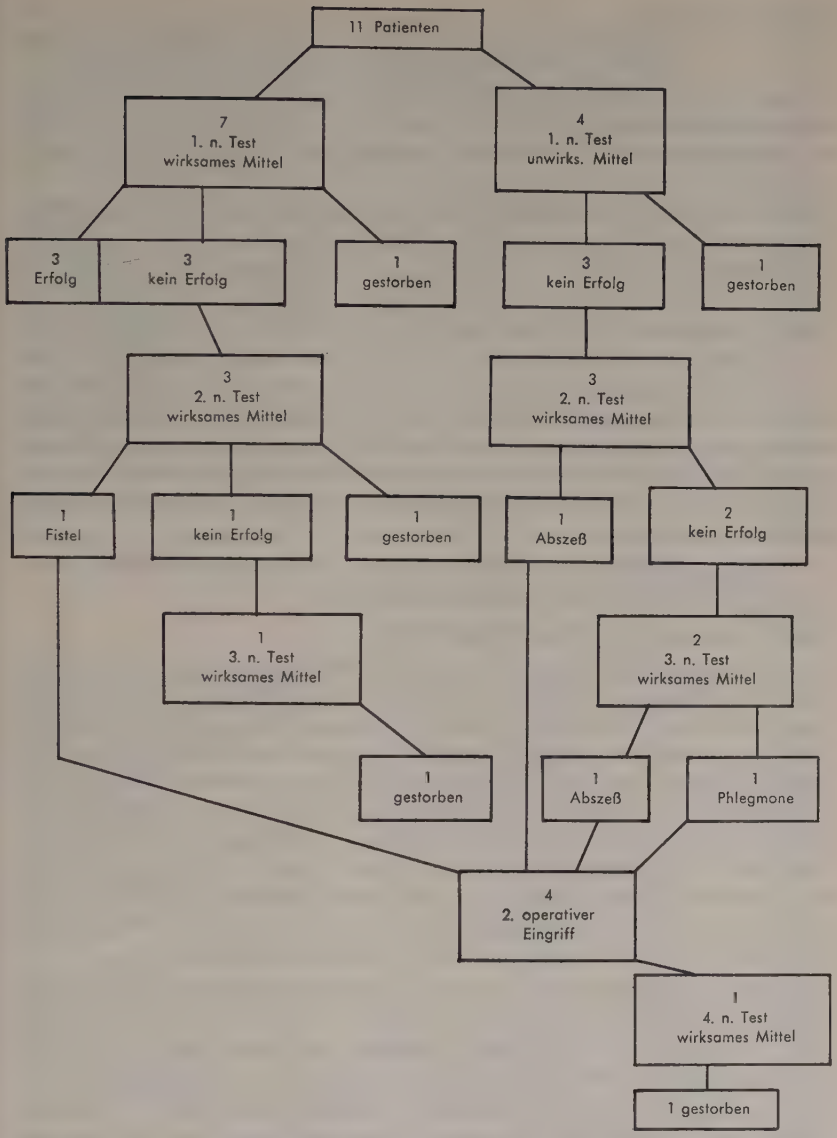


Abb. 8: Der Verlauf und Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie bei akut phlegmonöser Cholezystitis (ohne Cholelithiasis).

Testergebnis war meist erst bei Anwendung des 3. Antibiotikums bekannt.

Zusammenfassung:

1. Bei akut phlegmonöser Cholecystitis bei steinfreier Gallenblase stimmen Testung und Klinik in ca. 2/3 der Fälle überein. Eine Diskrepanz war aber nur in den Fällen zu beobachten, die zur phlegmonösen Cholecystitis noch eine Komplikation aufwiesen (3 Perforationen, 1 Pankreaskopfcarzinom), so daß bei komplikationsloser Cholecystitis Testung und Klinik in 100 % übereinstimmen.

2. Bei der 20 maligen Anwendung von Antibiotika mußte 15 x blind therapiert werden. 11 x wurde dabei bei üblicher routinemäßiger Therapie ein wirksames Mittel gefunden. 5 x kam das Testergebnis zur Anwendung: 4 x bei komplizierten Fällen und nur einmal bei einfacher Cholecystitis. Die Ausführung der Resistenzbestimmung aus therapeutischen Gründen bei akuter phlegmonöser Cholecystitis ohne Cholelithiasis kann unterlassen werden, denn bei komplikationslosen Fällen hat sich schon vor Eintreffen des Testergebnisses das Krankheitsbild in den meisten Fällen so geklärt, daß eine neue Antibiotikagabe, diesmal nach dem Testergebnis, nicht mehr nötig ist. Bei den 4 komplizierten Fällen konnte zwar immer das Testergebnis angewandt werden, Klinik und Testung stimmten aber nie überein, so daß auch hier der Test, was die Therapie anbelangt, nutzlos ist.

3. Bei akut phlegmonöser Cholecystitis bei steinfreier Gallenblase ist die Testung aus therapeutischen Gründen überflüssig.

IV. Die Cholecystitis bei Cholelithiasis.

Die Pathogenese der Cholelithiasis soll hier nicht erörtert werden. Die steinhaltige Gallenblase führt häufig zu Komplikationen: Hydrops, akute oder chronische Entzündung, Empyem, Gangrän, Absceßbildung (Gallenblasenwandabscesse, Lederabsceß, subphr. Absceß), Perforation oder Gallensteinileus mit folgender Peritonitis, biliäre Lebercirrhose. Gallensteinkranken soll auch ohne große Beschwerden die Cholecystektomie vorgeschlagen werden (Reifferscheid 1960, Kraus 1961), denn bis zu 50% haben früher oder später doch eine ernste Komplikation zu erwarten (Lund 1960). In einer Klinik, die auf die Einweisungen der praktischen Ärzte angewiesen ist, kann diese Forderung nicht erfüllt werden. So bestand hier unser Krankengut zum großen Teil aus älteren Patienten über 60 Jahren, die meist eine oben erwähnte Komplikation aufwiesen.

Nach einer Zusammenstellung aus mehreren Arbeiten sind etwa 40% der ektomierten Gallenblasen von Bakterien besiedelt (Baur und Linzenmeier 1951). Die Infektionsquote dürfte bei unserem Krankengut weit höher liegen.

In der Zeit von Jan. 1958 — Mai 1961 wurden bei 62 Cholecystektomien in dem Untersuchungsmaterial Galle und Gallenblasenwand insgesamt 111 Bakterienstämme isoliert (die Zahl der sterilen Cholecystektomien ist nicht bekannt). Das Infektionsmaterial war sehr weit gestreut. Die 111 Stämme verteilten sich auf nicht weniger als 14 verschiedene Bakterienarten. Ihre Aufteilung ist aus Tab. 44 zu ersehen. Sehr starken Anteil hat Escher. coli comm., der bei 76% der Fälle gefunden wurde; es folgen Aerobakter und Strept. liquefaciens mit je 17,8% der Fälle. Alle anderen Arten kamen weniger oft vor.

In ungefähr der Hälfte der Fälle lag eine Monoinfektion vor, am häufigsten mit Escher- coli comm. und Strept. viridans (24,2% bzw. 11,3%).

Die Empfindlichkeit der Keime ist erfreulich hoch. (Tab. 45) Vor allem die Enterokokken und Proteus haben gegen Tetracyclin, Oxytetracyclin, Chloramphenikol, Novobiocin (bei Enterokokken) Sigmamycin und zum Teil gegen Sulfonamide eine viel höhere Sensibilität als die Gesamtheit der bis Mai 1961 isolierten Keime. Die Resistenzlage der Enterobakterien und der Streptokokken entspricht im Großen und Ganzen ihrer Art. Auf Grund dieses Testergebnisses empfehlen sich für die postoperative Therapie der Cholecystitis in erster Linie Chloramphenicol (nur 3,6% der isolierten Stämme resistent), dann die Tetracycline (10,0 bzw. 12,6% resistente), dann – gerade wegen der guten Wirkung gegen Proteus vulgaris – die Sulfonamide.

Die Beurteilung der Antibiotikawirkung bei diesem Krankheitsbild ist sehr schwierig. Die Frühentfernung einer steinhaltigen Gallenblase ist fast risikolos (Mortalität unter 1% – Grewe 1960), während die Cholecystektomie mit zunehmenden Alter und Komplikationen eine Sterblichkeitsziffer bis 7,2% erreicht (Lund 1960). Für den Organismus ist die Operation aber immer eine große

	Z. d. Pat. bei denen der Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Escher. coli com.	47	76,0	15	24,2
Aerob. aerogenes	11	17,8	3	4,8
Str. liquefaciens	11	17,8	1	1,6
Providence	8	13,0	1	1,6
Strept. viridans	8	13,0	7	11,3
Proteus	7	11,3	—	—
Staph. pyog. aureus	4	6,4	3	4,8
Erwinia	4	6,4	—	—
Arizona	3	4,8	1	1,6
Strept. faecalis	3	4,8	1	1,6
Str. pyog. anhäm.	2	3,2	1	1,6
Alkalig. faecalis	1	1,6	—	—
Bakt. anitratum	1	1,6	—	—
Pseudom. aerug.	1	1,6	—	—
Keimzahl gesamt	111		33	53,2

Testungen: 62

Tab. 44: Die Häufigkeit (Absolut- und Prozentwerte) der einzelnen Bakterienarten bei 62 an akuter Cholezystitis bei Cholelithiasis erkrankter Patienten. (Darunter 2 Steinperforationen).

Z. d. Tests	Resistenzanteil in % Entero-bakt. 73	Entero-kokken 14	Strepto-kokken 10	Proteus vulg. 7	Andere Stämme 7	Ges.-zahl 111
Penicillin	100,0	93,0	40,0	100,0	71,4	91,9
Streptom.	4,1	63,9	70,0	0,0	57,1	20,7
Tetracyclin	11,0	7,1	0,0	43,0	28,6	12,6
Oxytetracyc.	6,8	14,2	0,0	43,0	14,3	10,0
Chloramph.	5,5	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6
Erythromyc.	97,2	14,2	0,0	100,0	14,3	73,0
Novobiocin	86,3	7,1	0,0	57,1	0,0	61,2
Neomycin	4,1	93,0	100,0	0,0	0,0	23,.4
Sigmamycin	37,0	7,1	0,0	57,1	0,0	29,0
Zahl	60	11	7	5	6	89
Kanamycin	6,7	100,0	85,7	40,0	0,0	25,8
Zahl	28	6	5	4	4	47
Supronal	32,2	50,0	60,0	0,0	50,0	36,0
Euvernil	42,8	100,0	80,0	25,0	100,0	47,4
Zahl	45	8	5	3	3	64
Lederkyn	13,2	62,5	60,0	0,0	33,2	23,4
Gantrisin	11,0	87,5	60,0	0,0	33,2	25,0

Tab. 45: Die Resistenzlage der bei akuter Cholezystitis (bei Cholelithiasis) isolierten Keime.

Belastung. Dies beweisen auch die Untersuchungen Frankes u. a. (1959) über die Wachstation. Dabei muß neben den Thoraxeingriffen die Cholecystektomie am längsten unter Überwachung und Behandlung bleiben. Trotzdem neigen wir dazu, hier jede Antibiotikaanwendung einzeln zu beurteilen, schon aus diesem Grunde, weil das erste blind angewandte Antibiotikum meist bis zum Eintreffen des Resistenzergebnisses verabreicht wurde und so genügend lange therapiert wurde, daß man Erfolg oder Mißerfolg gut beurteilen konnte.

Der Erfolg des 1. Antibiotikums: Bei üblicher Auswahl des Therapiemittels wurde bei der blinden Anwendung des 1. Antibiotikums 54 x ein wirksames und 8 x ein unwirksames Mittel verabreicht, wie sich nach Eintreffen des Testergebnisses herausstellte. (Abb. 9). Das wirksame Mittel zeigte dabei bei 17 Patienten keinen Erfolg; zwei davon sind gestorben. Die 8 unwirksamen Mittel waren sämtliche Versager. Damit gilt:

Testung + Klinik + : 37 Fälle = 59,7%
Testung — Klinik — : 8 Fälle = 12,9%
Testung + Klinik (+) : 3 Fälle = 4,8%
Testung + Klinik — : 14 Fälle = 22,6%

das ist:
Volle Übereinstimmung in 45 Fällen = 72,6%
Teilweise Übereinst. in 3 Fällen = 4,8%
Keine Übereinstimmung in 14 Fällen = 22,6%

Der Erfolg des 2. Antibiotikums: In 22 Fällen wurde ein 2. Antibiotikum gegeben. Davon konnte in 17 Fällen das Testergebnis angewendet werden. In einem Fall wurde jedoch das bereits vorliegende Ergebnis nicht beachtet und blind — ein unwirksames Mittel gegeben. Auch bei den 5 anderen Chemotherapeutika, die noch ohne Testergebnis ausgewählt werden mußten, konnte nur in 3 Fällen ein wirksames Mittel gefunden werden. Wir sehen hier, daß bei jeder weiteren Anwendung von Chemotherapeutikas die Chance, ohne Testergebnis ein wirksames Mittel zu finden, geringer wird.

Bei den 19 wirksamen Antibiotikas war in 4 Fällen im Klinikverlauf ein Diskrepanz mit dem Testergebnis zu beobachten. Eine 56-jährige Patientin starb. Im einzelnen gilt:

Testung + Klinik + : 15 Fälle = 68,2%
Testung — Klinik — : 3 Fälle = 13,6%
Testung + Klinik — : 4 Fälle = 18,2%

das ist:
Volle Übereinstimmung in 18 Fällen = 81,8%
Keine Übereinstimmung in 4 Fällen = 18,2%

Der Erfolg des 3. und weiterer Antibiotikas: 6 x mußte ein 3. Chemotherapeutikum verabreicht werden, einmal sogar ein 4. Antibiotikum. Diese Anwendung konnte immer nach dem Testergebnis vorgenommen werden.

Der Erfolg:

Testung + Klinik + : 4 Fälle = 57,1%
Testung + Klinik (+) : 3 Fälle = 42,9%

das ist:
Volle Übereinstimmugn in 4 Fällen = 57,1%
Teilweise Übereinst. in 3 Fällen = 42,9%

Zusammenfassung:

1. Bei Cholecystitis mit Cholelithiasis mußte bei unseren 62 Patienten 91 x eine Antibiotikatherapie angesetzt werden. In 24 Fällen (= 26,4%) konnte nach dem Testergebnis vorgegangen werden.

2. Die Übereinstimmung zwischen Test und Klinik bei den 91 Antibiotikaanwendungen sieht folgendermaßen aus:

Volle Übereinstimmung 67 mal = 73,6%
Teilweise Übereinstimmung 6 mal = 6,6%
Keine Übereinstimmung 18 mal = 19,8%

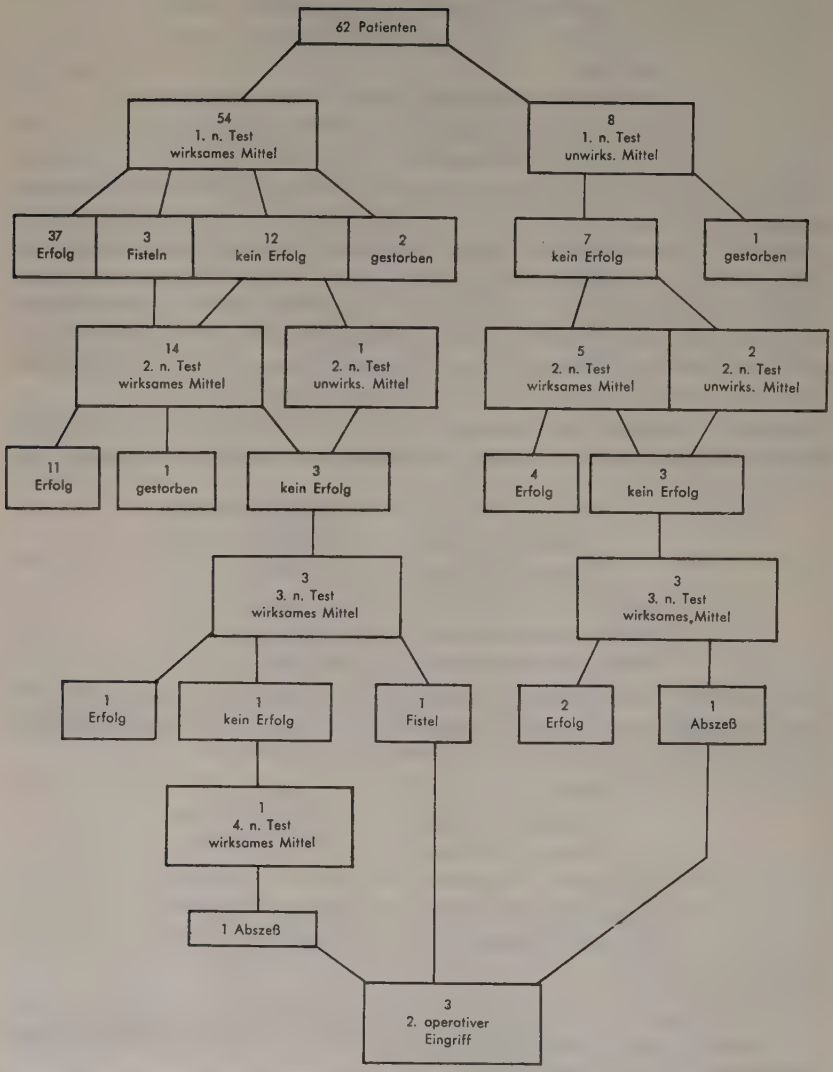


Abb. 9: Der Verlauf und Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie bei Cholezystitis mit Cholelithiasis.

Testergebnis war meist schon bei der Anwendung des 2. Antibiotikums bekannt.

3. Damit erreicht der Test bei Cholecystitis mit Cholelithiasis eine genügend hohe Genauigkeit (80,2%). Das Testergebnis kommt zwar selten zur Anwendung, der Patientenkreis aber, bei dem es zur Anwendung kommt, kann viel leichter und aussichtsreicher therapiert werden. Es müßte schon ein großer Zufall sein, 3 oder 4 wirksame Antibiotika blind auswählen zu können. Eine verantwortungsbewußte Therapie darf aber nicht mit Zufällen rechnen und deshalb ist hier der Test zu befürworten. Denn wo er zur Anwendung gelangt, unterstützt er die Therapie sehr gut und verhütet häufige, nutzlose Therapieversuche.

V. Das „Postcholecystektomie-Syndrom".

Restbeschwerden nach einer Cholecystektomie sind eine Erscheinung zu spät durch geführter Gallenblasenentfernung (Grewe 1960). Der Ausdruck „Postcholecystektomie-Syndrom" wird aber der Mannigfaltigkeit der Restbeschwerden nicht gerecht. Choledochussteine (die sich mindestens bei 25% der Gallensteinträger finden) rufen immer eine Begleitcholgangitis hervor und meist sind es dann die daraus resultierenden Veränderungen der Gallenwege, die eine aufsteigende Gallenwegsinfektion begünstigen. Manchmal können auch zurücklassene Steine in den Gallenwegen Ursache der Beschwerden sein. Durch die

	Z.d.Pat. bei denen Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Escher. coli com.	16	55,1	5	17,1
Pseudom. aerug.	11	34,4	3	10,3
Staph. pyog. aureus	10	31,0	4	13,7
Erwinia	8	27,5	—	—
Str. liquefaciens	7	24,5	—	—
Providence	4	13,7	—	—
Aerob. aerogenes	4	13,7	—	—
Proteus	3	10,3	—	—
Bakter. anitratum	3	10,3	—	—
Strept. faecalis	1	3,4	—	—
Str. pyog. anhäm.	1	3,4	—	—
Strept. pyog. häm.	1	3,4	—	—
Ballerup	1	3,4	—	—
Keimzahl gesamt	70		12	41,3

Testungen: 29

Tab. 46: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 20 Patienten mit Cholangitis und anderen Infektionen in den ableitenden Gallenwegen nach Cholezystektomie.

intraoperative Cholangiographie und Choledochoskopie kann zwar dieses Vorkommnis selten gestaltet werden, aber auch diese Hilfsmittel haben ihre Fehlerbreiten (Grill 1961). Eine Anastomose zwischen Choledochus und Duodenum erhöht die Beschwerden nach Cholecystektomie keineswegs, jedenfalls konnten wir sie nicht gehäuft sehen, was mit den Beobachtungen Frankes (1961) übereinstimmt. Papillenveränderungen und Pancreasaffektionen können ebenfalls noch Ursache für die Restbeschwerden sein. Im übrigen sei auf die Arbeiten von Grewe (1960), Kourias u. a. (1959) und Hamelmann (1961) verwiesen.

Wir konnten 20 Patienten beobachten, die alle die Symptome einer Cholangitis aufwiesen. Die Operation lag mehr oder minder weit zurück (oft Jahre). Alle Patienten hatten mäßiges bis hohes Fieber. Durch Duodenalsonden wurde das Untersuchungsmaterial gewonnen.

Die Keimzusammensetzung (Tab. 46) unterscheidet sich von der bei Cholecystitis mit steinhaltiger Gallenblase augenscheinlich. Wohl war Escher. coli comm. auch hier mit 55,1% der Entzündungen beteiligt, aber die hohen Prozentsätze von Pseudomonas (34,4%) und Staphylococcus (31,0%), 2 Stämme, die zur Resistenzbildung besonders befähigt sidn, stehen in keinem Verhältnis zu denen bei Cholelithiasis gefundenen Werten dieser Keime (1,6% bzw. 6,4%). Sie sind auch zur Alleininfektion, die aber nur nach Antibiotikagabe bei der zweiten oder dritten Testung beobachtet werden kann, fähig.

Diese Keimzusammensetzung läßt schon eine gewisse Selektion durch häufige Antibiotikagaben bei diesem häufig recidivierenden Krankheitsbild vermuten. Die Resistenzlage (Tab. 47) bestätigt die Vermutung:

Enterobakterien, Staphylokokken und Enterokokken weisen ein weit erhöhtes Resistenzbild auf als üblich. Pseudomonas hat etwa die gleiche Resistenzquote wie die Gesamtheit der entsprechenden Keime. Das Gesamtbild der Sensibilität der bei Postcholecystektomie-Cholangitis isolierten Keime ist aber gegen sämtliche Antibiotika weit geringer, als die Keime anderer Krankheitsbilder. Am meisten Aussicht für eine blinde Therapie gibt noch Neomycin und Chloramphenikol. Da aber sehr häufig Mischinfektionen mit 4–6 Keimen vorliegen, ist es wenig wahrscheinlich, daß ohne Testergebnis überhaupt ein voll wirksames Mittel gefunden werden kann.

Bei der Beurteilung des Erfolgs der konservativen Therapie (Abb. 10) muß vorausgeschickt werden, daß die Chemotherapie nicht die einzige therapeutische Maßnahme sein kann, trotzdem ist sie — wenn auch nicht causalgenetisch — die ausschlaggebende Behandlung. Die Gallenwegsaffektion ist meist nicht so akut, als daß man mit dem Einsetzen der Antibiotikatherapie nicht auf das Eintreffen des Testergebnisses warten könnte. Dies ist von großem Vorteil, weil damit andere therapeutische Maßnahmen (Diät, Spasmolytika, Choleretika) verstärkt angewandt werden und manchmal sogar ein Antibiotikum überflüssig machen (bei uns in 1 Fall).

Z. der Tests	Resistenzanteil in % Entero-bakt. 33	Pseudo-aerug. 11	Staph.-kokken 10	Entero-kokken 8	Andere Stämme 8	Ges.-zahl 70
Penicillin	100,0	100,0	90,0	100,0	87,5	97,1
Streptom.	12,1	36,1	70,0	87,5	62,5	38,5
Tetracycl.	33,2	100,0	70,0	75,0	50,0	55,7
Oxytetrac.	27,3	81,7	70,0	75,0	37,5	48,5
Chloramph.	6,0	81,7	40,0	50,0	25,0	30,0
Erythrom.	100,0	100,0	0,0	62,5	62,5	77,1
Novobiocin	42,4	90,9	0,0	50,0	50,0	45,7
Neomycin	15,1	45,4	0,0	87,5	25,0	27,1
Sigmamycin	45,4	81,7	0,0	25,0	37,5	42,9
Zahl	21	8	7	3	3	42
Kanamycin	41,0	62,5	14,3	100,0	33,2	45,2
Zahl	24	6	7	5	6	58
Supronal	33,2	83,2	85,7	40,0	83,2	45,0
Euvernil	37,5	83,2	71,4	100,0	100,0	52,7
Zahl	9	5	3	3	2	22
Lederkyn	22,1	60,0	100,0	100,0	50,0	54,5
Gantrisin	22,1	60,0	100,0	100,0	50,0	54,5

Tab. 47: Die Resistenzlage der bei Cholangitis nach Cholezystektomie isolierten Keime.

Die Beurteilung muß auch hier bei jedem Antibiotikum einzeln vorgenommen werden, weil diese in genügend hoher Konzentration und immer über eine genügend lange Dauer verabreicht wurde, so daß über Erfolg oder Mißerfolg genügend klar unterschieden werden konnte. Die Anwendung des 1. Antibiotikums: 16 x therapierten wir hier nach dem Testergebnis, 3 x ohne Testergebnis (und prompt 3 x ein unwirksames Mittel). 1 x (bereits erwähnt) war beim Eintreffen des Testergebnisses bereits durch andere therapeutische Maßnahmen eine derartige Besserung erzielt, daß von einer Anwendung eines Antibiotikum Abstand genommen wurde.

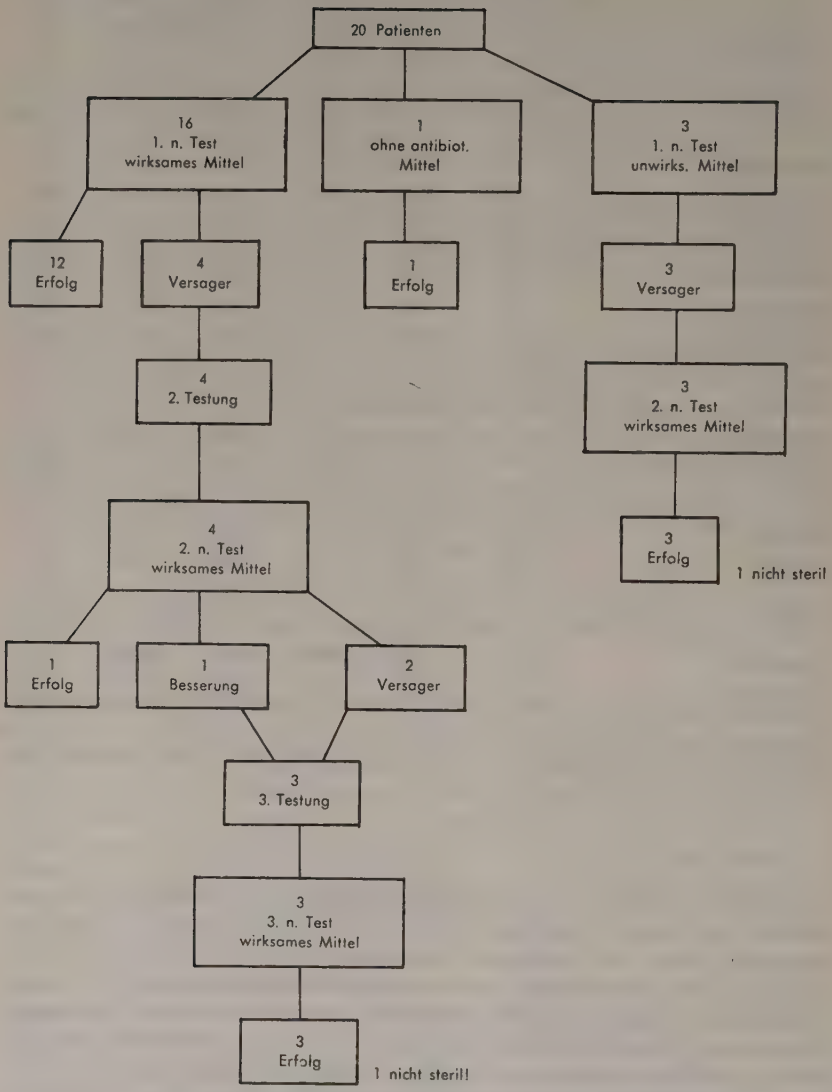


Abb. 10: Der Verlauf und der Erfolg der Antibiotikatherapie bei Cholangitis und Postcholezystektomiesyndrom.

Der Erfolg der Therapie:

Testung + Klinik + : 12 Fälle = 63,0%
Testung — Klinik — : 3 Fälle = 16,0%
Testung + Klinik — : 4 Fälle = 21,0%

Das ist:

Volle Übereinstimmung in 15 Fällen = 79,0%
Keine Übereinstimmung in 4 Fällen = 21,0%

Die Anwendung des 2. und 3. Antibiotikums: Sprach ein nach dem Test ausgewähltes Chemotherapeutikum nicht an, oder trat nach einer kurzen Besserung wieder ein Rückfall ein, so wurde sofort wieder getestet. Bis zum Eintreffen des Ergebnisses wurde das 1. Mittel weiter gegeben oder mit der Therapie ausgesetzt. Das 2. Testergebnis zeigte dann immer den Grund des Nichtansprechens der Therapie: Erregerwechsel mit Auftreten resistenter Varianten, oder Resistenzbildung gegen das verabreichte Chemotherapeutikum während der Therapie. Das 2. Antibiotikum zeigte trotz der sorgfältigen Auswahl keine günstige Wirkung: 3 Patienten mußten nach einer 3. Testung ein 3. Antibiotikum verabreicht bekommen, das dann allerdings in 2 Fällen sterile Gallenwege schaffte, während der 3. Fall wohl gänzlich beschwerdefrei, aber keine sterilen Verhältnisse aufwies.

Die Versager bei unwirksamen Antibiotikas zeigten unter einer Therapie nach Testergebnis immer einen Erfolg, aber auch hier konnte einmal nur eine Beschwerdefreiheit und keine Keimfreiheit erzielt werden. Damit gilt:

Testung + Klinik + : 7 Fälle = 70,0%
Testung + Klinik (+) : 1 Fall = 10,0%
Testung + Klinik — : 2 Fälle = 20,0%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 7 Fällen = 70,0%
Teilweise Übereinst. in 1 Fall = 10,0%
Keine Übereinstimmung in 2 Fällen = 20,0%

Zusammenfassung:

1. Beim sog. „Postcholecystektomie-Syndrom" mußte bei unseren 20 Patienten 29 x eine Antibiotikatherapie angesetzt werden; davon konnte 26 x (=89,6%) das Testergebnis angewandt werden.

2. Die Relation zwischen Test und Klinik bei den 29 Antibiotikaanwendungen sieht folgendermaßen aus:

Volle Übereinstimmung in 22 Fällen = 75,9%
Teilweise Übereinst. in 1 Fall = 3,4%
Keine Übereinstimmung in 6 Fällen = 20,7%

3. Eine Übereinstimmung von knapp 80% ist für den klinischen Gebrauch eine gute Genauigkeit. Bei postoperativer Cholangitis ist der Test von besonderem Wert, weil gerade hier das Keimmaterial oft sehr wenig Möglichkeit läßt, geeignete Mittel zu finden. Die hohe Resistenzlage der Keime, die oft noch in

zahlreicher Mischinfektion vorliegen, macht eine blinde Therapie unmöglich. Ein Vorteil ist auch der Umstand, daß bei diesem Krankheitsbild das Testergebnis fast immer abgewartet werden kann. Hier ist also der Test voll zu bejahen.

VI. Die Urogenitalinfektionen.

Die einzelnen Infektionen des Urogenitaltraktes haben manches gemeinsam: sie neigen gerne zum chronischen Verlauf, entstehen fast immer auf einer ursächlichen Störung — mechanische Hindernisse (Steine, Fremdkörper) oder anatomische Veränderungen, sei es angeboren oder erworben (Divertikel, Narben, Tumoren, Strikturen usw.) Die daraus resultierende Abflußstörung schafft ein optimales Milieu für Bakterien. May und Arnholdt (1955) betonen, daß bei jeder chronischen Harnwegsinfektion eine derartige Störung zu Grunde liegt, denn Eitererreger können unter normalen Bedingungen keine Harnwegsinfektion auslösen.

	Z.d.Pat. bei denen Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Escher. coli com.	17	38,6	7	16,0
Str. liquefaciens	15	34,1	2	4,5
Staph. pyog. aureus	9	20,4	6	13,5
Proteus	9	20,4	3	6,8
Pseudom. aerug.	3	6,8	2	4,5
Bakter. anitratum	3	6,8	1	2,2
Strept. pyog. häm.	3	6,8	1	2,2
Aerob. aerogenes	3	6,8	1	2,2
Strept. viridans	3	6,8	1	2,2
Erwinia	3	6,8	—	—
Providence	2	4,5	—	—
Str. pyog. anhäm.	1	2,2	1	2,2
Dipl. pneumoniae	1	2,2	1	2,2
Bethesda	1	2,2	—	—
Keimzahl gesamt	73		26	59,1

Testungen: 44

Tab. 48: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 39 an verschiedenen Urogenitalinfektionen erkrankter Patienten. (14 Pyelonaphrotiden, 13 Cystitiden, 8 Pyovarien, 2 Paranephritische Abscesse und 2 Orchitiden).

Z. d. Tests	Resistenzanteil in %					
	Entero-bakt.	Entero-kokken	Staph.-kokken	Proteus vulg.	Andere Stämme	Ges.-zahl
	26	15	9	9	14	73
Penicillin	100,0	100,0	55,6	100,0	78,5	90,4
Streptomycin	19,2	73,3	44,3	22,1	57,2	41,1
Tetracyclin	7,7	40,0	22,1	44,3	28,6	24,6
Oxytetracyclin	7,7	40,0	55,6	66,7	14,3	28,7
Chloramph.	15,4	13,3	22,1	22,1	21,4	17,4
Erythromycin	80,8	6,7	0,0	77,8	35,3	46,6
Novobiocin	73,1	13,3	0,0	22,1	28,6	37,0
Neomycin	15,4	93,3	0,0	11,1	78,5	41,1
Sigmamycin	30,8	6,7	0,0	55,6	14,3	21,9
Zahl	19	9	7	5	9	49
Kanamycin	52,6	88,9	0,0	20,0	77,8	34,7
Zahl	16	10	5	6	7	44
Supronal	37,5	80,0	60,0	50,0	71,4	56,7
Euvernil	37,5	80,0	40,0	50,0	71,4	54,6
Zahl	10	5	4	3	7	29
Lederkyn	10,0	100,0	50,0	0,0	28,6	34,5
Gantrisin	10,0	100,0	50,0	0,0	28,6	44,8

Tab. 49: Die Resistenzlage der bei Urogenitalinfektionen isolierten Keime.

Eine geeignete Therapie der chronischen Infektionen des Urogenitaltraktes kann also nur der Chirurg gewährleisten. So konnten wir 39 Patienten beobachten, die meist eine chronische Infektion im Urogenitalbereich aufwiesen: 14 Pyelonephritiden, 13 Cystitiden, 8 Pyovarien, 2 paranephritische Abscesse und 2 Orchitiden.

Als Urheber dieser Infektionen (Tab. 48) wurden vor allem die Enterobakterien (Escher. coli comm. in 38,6%, Aerobakter und Erwinia in je 6,8%) und die Enterokokken (Strept. liquef. in 34,1%) gefunden, sodann Staph. pyog. aureus und Proteus (in je 20,4%). Diese Prozentwerte stimmen mit denen von Bauer (1953), Weber (1955) und Schüler (1957) gut überein.

Die Resistenzlage (Tab. 49) der hier isolierten Keime ist nicht so ungünstig, wie bei der postoperativen Cholangitis, aber durch den chronischen Verlauf und die dadurch bedingte häufige Antibiotikatherapie doch etwas erhöht. Diese Erhöhung geht vor allem auf das Konto der Staphylokokken und zum Teil der Enterokokken. Gegen die Gesamtheit der hier isolierten Keime wirkt, wie schon bei mehreren anderen Krankheitsbildern, das Chloramphenikol am günstigsten.

Man wird sich allerdings sehr überlegen, ein Mittel nur wegen seines Wirkungsspektrums auszuwählen. Gerade Chloramphenikol soll hier in der therapeutischen Anwendung zurücktreten. Die Konzentration in der Niere wird nicht einheitlich beurteilt. Günstig ist ein nach dem Test ausgewähltes Chemotherapeutikum, von dem man weiß, daß es in den Glomeruli in hoher Konzentration filtriert wird und die – bei diesem Krankheitsbild meist vorgeschädigte – Niere möglichst wenig belastet.

Der chemotherapeutische Erfolg bei unseren 39 Patienten ist in Abb. 11 dargestellt. Schon diese Abb. gibt durch ihre Vielgestaltigkeit ein indirektes Bild von den therapeutischen Schwierigkeiten, die bei Urogenitalinfektionen auftreten können. Auch hier kann jede Antibiotikaanwendung für sich allein beurteilt werden.

Der Erfolg des 1. Antibiotikums: 34 Patienten bekamen ein 1. Antibiotikum. In 19 Fällen (= 48,7%) konnte von Anfang an gezielt therapiert werden, bei 15 Fällen (= 38,5%) mußte vor Eintreffen des Testergebnisses mit der Therapie begonnen werden. Dabei wurde in ⅔ der Fälle ein unwirksames Mittel verabreicht. Die blinde Therapie ist hier also sehr belastet mit Fehlanwendungen von Antibiotikas. In 5 Fällen wurde kein Antibiotikum gegeben – in 3 Fällen hatten wir damit Erfolg, in 2 keinen (1 Patient davon, mit einer chron. Pseudomonasinfektion des Nierenbeckens war zur Begutachtung in unserem Krankenhaus und wollte von einer weiteren Therapie absehen). Von den 25 Patienten die ein wirksames Mittel bekamen, zeigten 14 einen guten Erfolg, bei 11 dagegen sprach die Infektion auf die Therapie nicht an, sie waren Versagen. Unter den 9 Patienten, die bei blinder Therapie ein unwirksames Mittel erhielten, waren 5 Versager, aber auch 4 Erfolge. Damit gilt:

Testung + Klinik + : 14 Fälle = 41,2%
Testung — Klinik — : 5 Fälle = 14,7%
Testung + Klinik — : 11 Fälle = 33,5%
Testung — Klinik + : 4 Fälle = 11,6%

das ist:
Volle Übereinstimmung in 19 Fällen = 55,9%
Keine Übereinstimmung in 15 Fällen = 44,1%

Der Erfolg des 2. Antibiotikums: 17 x mußte ein 2. Antibiotikum angewandt werden. Hier fällt auf, daß relativ oft ein nach Test unwirksames Mittel gegeben wurde. (in 5 Fällen). Bei je 2 Patienten war aber das Testergebnis noch nicht bekannt, oder wurde nicht beachtet. Bei einem anderen Patienten lag eine völlig resistente Pseudomonasinfektion vor. Der Erfolg:

Testung + Klinik + : 8 Fälle = 47,1%
Testung — Klinik — : 4 Fälle = 23,5%
Testung + Klinik — : 4 Fälle = 23,5%
Testung — Klinik + : 1 Fall = 5,9%

das ist:
Volle Übereinstimmung in 12 Fällen = 70,6%
Keine Übereinstimmung in 5 Fällen = 29,4%

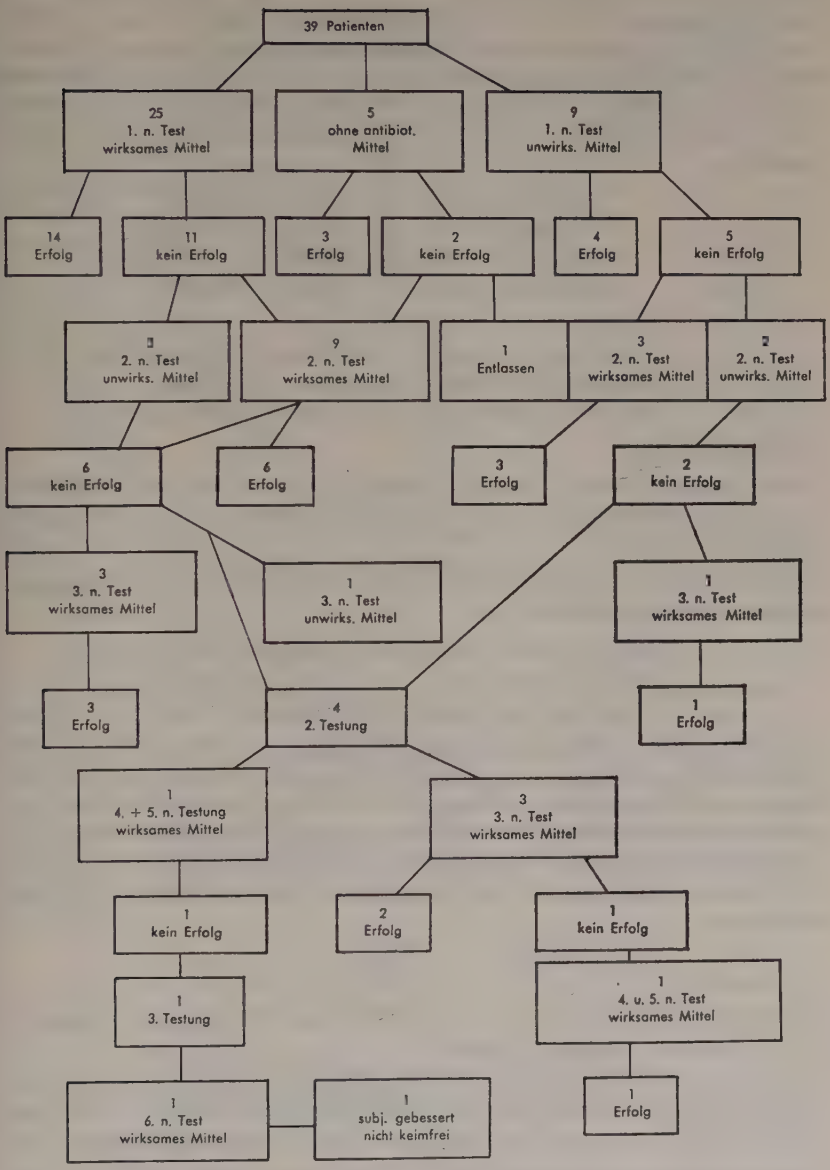


Abb. 11: Der Verlauf und der Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie bei Urogenitalinfekten.

Der Erfolg weiterer Antibiotikaanwendungen: 13 x mußte zum Teil nach einer 2. und 3. Testung ein 3. oder ein weiteres Antibiotikum gegeben werden. Jedesmal konnte das Testergebnis zur Therapie herangezogen werden. Bei einem Patienten (Pseudomonasinfektion) konnte erst mit einer 6. Antibiotikatherapie eine Beschwerdefreiheit (aber keine Keimfreiheit) erreicht werden, ein anderer Patient konnte nach Anwendung des 5. Mittels als geheilt entlassen werden. Damit gilt:

Testung +	Klinik +	: 7 Fälle	= 53,8%
Testung —	Klinik —	: 1 Fall	= 7,7%
Testung +	Klinik (+)	: 1 Fall	= 7,7%
Testung +	Klinik —	: 4 Fälle	= 30,4%

das ist:

Volle Übereinstimmung	in 8 Fällen	= 61,5%
Teilweise Übereinst.	in 1 Fall	= 7,7%
Keine Übereinstimmung	in 4 Fällen	= 30,8%

Zusammenfassung:

1. Bei Urogenitalinfekten mußte bei unseren 39 Patienten 64 x eine Antibiotikatherapie angesetzt werden; 47 x (= 73,4%) konnte dabei nach dem Testergebnis therapiert werden.

2. Die Übereinstimmung zwischen Test und Klinik bei den 64 Antibiotikaanwendungen sieht folgendermaßen aus:

Volle Übereinstimmung	in 39 Fällen	= 60,9%
Teilweise Übereinst.	in 1 Fall	= 1,6%
Keine Übereinstimmung	in 24 Fällen	= 37,5%

3. Zwischen Test und Klinik ist also eine Diskrepanz von 37,5% vorhanden. Wir liegen damit zum Teil über den gerade bei urologischen Infektionen sehr zahlreichen – Literaturangaben. Das mag aber auch an unserem im Verhältnis kleinen Zahlenmaterial und der damit verbundenen Unmöglichkeit liegen, die Infektionen aufzugliedern. Aber auch unsere Ergebnisse lassen die Testung bei Urogenitalinfektionen als gute Unterstützung der Therapie gerechtfertigt erscheinen.

VII. Periproktitis.

Als eigene Gruppe sollen hier die Entzündungen und Absceßbildungen im Bereich des Anus aufgeführt werden.

Die beteiligten Keime (Tab. 50) sind im Großen und Ganzen Enterobakterien, Streptokokken und Staphylokokken. Die Monoinfektion, die wir in 53,6% der Fälle beobachten konnten, kann beinahe von jedem Keim ausgelöst sein.

Die Resistenzlage der Keime ist der Vollständigkeit halber auf Tab. 51 aufgeführt. Sie wird von der Sensibilität der Enterobakterien bestimmt, die eine etwas höhere Resistenzquote gegen die Tetracycline aufweisen, als der Art entspricht.

	Z. d. Pat. bei denen d. Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Escher. coli com.	22	78,6	5	17,8
Staph. pyog. aureus	6	21,4	4	14,3
Proteus	5	17,8		7,2
Str. pyog. anhäm.	5	17,8	1	3,6
Str. liquefaciens	5	17,8	—	—
Providence	3	10,7	2	7,2
Strept. pyog. häm.	3	10,7	1	3,6
Strept. viridans	1	3,6	—	—
Keimzahl gesamt	50		15	53,6

Testungen: 28

Tab. 50: Die Häufigkeit (Absolut- und Prozentwerte) der einzelnen Bakterienarten bei 28 an Periproktitis und akut entzündeten Analfisteln erkrankten Patienten.

Der Erfolg der Antibiotikatherapie (Abb. 12): 13 Patienten benötigten keine antibiotisch wirksame Therapie, bei 1 Patienten trat dabei postoperative Komplikation ein, die eine Antibiotikaanwendung verlangte. So erhielten von den 28 Patienten nur 15 ein Antibiotikum (ca. 53%). Bei 7 Patienten wurde sofort nach dem operativen Eingriff eine Chemotherapie vorgenommen. Dabei konnte in 4 Fällen kein wirksames Mittel gefunden werden. Bei einem Patienten zeigte sich aber trotzdem ein Erfolg, sodaß nur 3 x eine 2. Antibiotikatherapie vorgenommen werden mußte. Damit wurde bei den 15 Patienten insgesamt 18 x ein Antibiotikum verabreicht. In einzelnen verhielten sich Test und Klinik folgendermaßen.

Testung + Klinik + : 14 Fälle = 77,8%
Testung — Klinik — : 3 Fälle = 16,7%
Testung — Klinik + : 1 Fall = 5,5%

das ist:
Volle Übereinstimmung in 17 Fällen = 94,5%
Keine Übereinstimmung in 1 Fall = 5,5%

Zusammenfassung:

1. Bei 28 mit Periproktitis und akut entzündeten Analfisteln erkrankter Patienten mußte nur bei 15 = 53% eine antibiotische Therapie vorgenommen werden. 18 x kam dabei ein Antibiotikum zur Anwendung, 11 x (= 61,1%) konnte dabei das Testergebnis als Grundlage für die Therapie herangezogen werden.

	Resistenzanteil				
	Entero-bakt.	Strepto-kokken	Staph. kokken	Andere Stämme	Gesamt-zahl
Z. d. Tests	25	9	6	10	50
Penicillin	96,0	33,2	66,7	100,0	82,0
Streptomycin	4,0	88,9	16,7	30,0	26,0
Tetracyclin	16,0	0,0	0,0	60,0	20,0
Oxytetracyclin	16,0	0,0	0,0	60,0	20,0
Chloramph.	4,0	0,0	0,0	0,0	2,0
Erythrom.	100,0	0,0	0,0	50,0	60,0
Novobiocin	68,0	0,0	0,0	0,0	34,0
Neomycin	8,0	100,0	0,0	20,0	26,0
Sigmamycin	24,0	0,0	0,0	60,0	24,0
Zahl	20	7	5	7	39
Kanamycin	0,0	100,0	0,0	14,3	20,5
Zahl	13	2	4	3	22
Supronal	38,5	50,0	75,0	66,7	50,0
Euvernil	38,5	100,0	75,0	66,7	60,0
Zahl	12	7	2	7	28
Lederkyn	0,0	85,7	50,0	14,3	28,5
Gantrisin	0,0	85,7	50,0	14,3	35,7

Tab. 51: Die Resistenzlage der bei Periproktitis und akut entzündeten Analfisteln isolierten Keime.

2. Testung und Klinik zeigen folgende Übereinstimmung:

Volle Übereinstimmung in 94,5% (17 Fälle)
Keine Übereinstimmung in 5,5% (1 Fall)

3. Die Übereinstimmung ist also gut. Die Testung kann angeraten werden. In der Hälfte kommt allerdings nie ein Antibiotikum und damit auch das Testergebnis zur Anwendung. Die andere Hälfte der Fälle, bei der ein Antibiotikum gebraucht wird, wird aber in 39,9% ohne Testergebnis therapiert, sodaß effektiv nur in ca. 30% die Testung zur Anwendung gelangt. Wir raten, die Testung nur bei recidivierenden und komplizierten Krankheitsbildern und bei alten Patienten vorzunehmen, sonst aber bestrebt zu sein, ohne antibiotische Therapie zu einem Erfolg zu kommen.

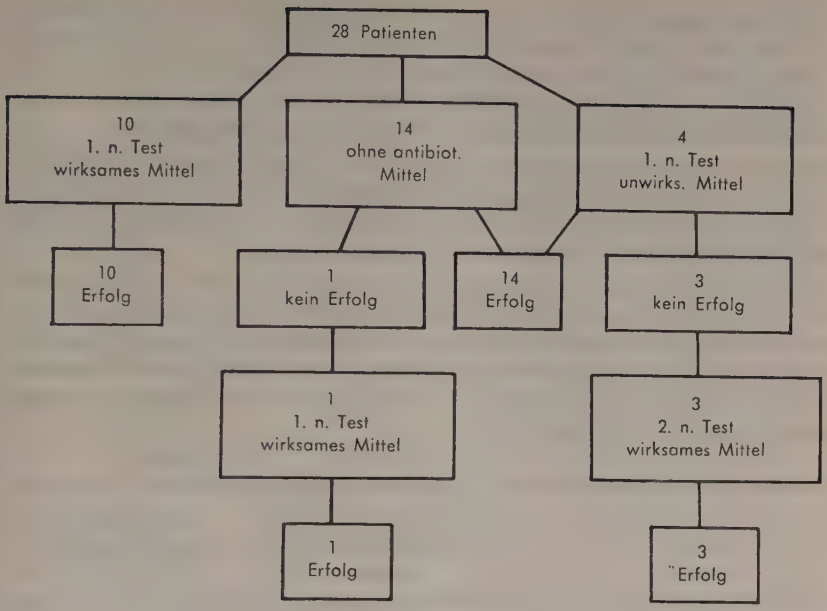


Abb. 12: Der Verlauf und Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie bei Periproktitis und akut entzündlichen Analfisteln.

VIII. Die Osteomyelytis.

Die alleinige Antibiotikatherapie bei chronischer Osteomyelitis ist meist ohne Wirkung. Sobald Demarkierung und Einschmelzung von Gewebe stattfindet, hat nur mehr ein chir. Eingriff Sinn. Das Antibiotikum kann nur noch ein Adjuvans sein. Nach Davis (1952) kann nur Streptomycin Nekrosebezirke (pH sauer) in genügend hoher Konzentration durchdringen, Fibrin dagegen bildet für Streptomycin eine unüberwindliche Schranke, nicht jedoch für Penicillin (Heilmeyer 1951/52). Die Antibiotikatherapie besteht mehr in der Lokalinstallation und -infiltration. Näher soll die Therapie hier nicht besprochen werden.

Wir konnten 88 Patienten mit einer Osteomyelitis gezielt behandeln. Als Erreger dieses Krankheitsbildes (Tab. 52) treten meist Staph. pyog. aureus (in 75,8%), meist in Monoinfektion (64,1%) auf. Es können aber sehr viele Keimarten ursächlich als Infektionserreger gefunden werden.

Neben der allgemeinen Aufstellung der Infektionserreger in Tab. 52 haben wir in Tab. 53 und 54 die Osteomyelitis auf Grund ihrer Pathogenese getrennt behandelt. Wir wollten sehen, ob eine Knocheneiterung, die durch Kriegseinwirkung entstanden ist, andere Keimarten aufweist als die Infektionen anderer

Ätiologie. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen: Bei „Kriegsosteomyelitis" ist Staph. pyog. aureus (mit 45,1%) nicht so häufig wie bei den anderen Osteomyelitiden (86,5%), häufiger sind dagegen Proteus (32,2 – 2,2%), Strept. pyog. häm. (19,3 – 7,8%) und Aerobakter (16,1 – 1,1%). Auch ist bei Kriegsosteomyelitis die Monoinfektion mit 93,5% viel ausgesprochener.

Trotz des chron. Verlaufes und der dadurch bedingten oftmaligen Antibiotikatherapie ist die Resistenzlage nicht ungünstig (Tab. 55). Die Sensibilität des Staph. pyog. aureus ist erfreulich hoch. Proteus und Pseudomonas gestalten die Ergebnisse ihrer Art entsprechend etwas schwieriger.

Die Prüfung der Übereinstimmung von Test und Klinik (Abb. 13, 14) gestaltet sich schwierig, weil sehr oft wieder Rezidive auftreten. Die Heilung ist also fast nie eine endgültige. Nach Bürkle de la Camp (1949) kann aber eine günstige Beeinflussung bis Symptomfreiheit als therapeutischer Erfolg gewertet werden; eine vollständige Keimfreiheit zu erreichen ist in dem gefäßlosen Narbengewebe beinahe eine Unmöglichkeit.

	Z. d. Pat. bei denen d. Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Staph. pyog. aureus	91	75,8	77	64,1
Strept. pyog. häm.	13	10,8	4	3,3
Proteus	12	10,0	7	5,8
Pseudom. aerugin.	7	5,8	1	0,8
Aerob. aerogenes	6	5,0	5	4,1
Escher. colicom.	4	3,3	2	1,7
Bakter. anitratum	3	2,5	1	0,8
Str. liquefaciens	3	2,5	—	—
Corynebakterien	2	1,7	2	1,7
Strept. viridans	2	1,7	2	1,7
Str. pyog. anhäm.	2	1,7	2	1,7
Alcalig. faecalis	2	1,7	—	—
Hem. influenzae	1	0,8	1	0,8
Erwinia	1	0,8	1	0,8
Keimzahl gesamt	149		105	87,5

Testungen: 120

Tab. 52: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 88 an chronischer Osteomyelitis erkrankter Patienten.

In dieser Tabelle sind sämtliche Osteomyelitiden (also auch die Kriegsosteomyelitiden) berücksichtigt.

	Z. d. Pat. bei denen d. Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Staph. pyog. aureus	77	86,5	67	75,2
Strept. pyog. häm.	7	7,8	1	1,1
Pseudom. aerug.	6	6,7	1	1,1
Escher. coli com.	3	3,3	1	1,1
Bakt. anitratum	3	3,3	1	1,1
Str. liquefaciens	3	3,3	—	—
Corynebakterien	2	2,2	2	2,2
Alcalig. faecalis	2	2,2	—	—
Proteus	2	2,2	—	—
Strept. viridans	1	1,1	1	1,1
Str. pyog. anhäm.	1	1,1	1	1,1
Aerob. aerogenes	1	1,1	—	—
Erwinia	1	1,1	1	1,1
Keimzahl gesamt	109		76	85,5

Testungen: 89

Tab. 53: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 63 an chronischer Osteomyelitis erkrankter Patienten.

Osteomyelitiden infolge Kriegsverwundungen sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

	Z. d. Pat. bei denen d. Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Staph. pyog. aureus	14	45,1	10	32,2
Proteus	10	32,3	7	22,6
Strept. pyog. häm.	6	19,3	3	9,6
Aerob. aerogenes	5	16,1	5	16,1
Str. pyog. anhäm.	1	3,2	1	3,2
Escher. coli com.	1	3,2	1	3,2
Strept. viridans	1	3,2	1	3,2
Hem. influencae	1	3,2	1	3,2
Pseudom. aerugin.	1	3,2	—	—
Keimzahl gesamt	40		29	93,5

Testungen: 31

Tab. 54: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 25 an chronischer Osteomyelitis infolge Kriegsverwundung erkrankter Patienten.

Insgesamt kamen 88 Patienten in unsere Behandlung, 16 davon bekamen in der Zeit von Januar 1958 bis Mai 1961 ein Rezidiv (3 Patienten sogar wiederholt). Wenn nicht der AZ des Patienten ein sofortiges Einsetzen des Antibiotikums bei der Operation erforderte, wurde immer das Testergebnis abgewartet und darnach therapiert.

Der Erfolg des ersten Antibiotikums: 86 Patienten bekamen ein 1. Antibiotikum, (bei 2 Patienten konnte ohne Antibiotikum nur mit operativen Maßnahmen ein Erfolg erreicht werden). 60 x (= 70,0%) kam dabei das Testergebnis zur Anwendung. Im einzelnen gilt:

Testung + Klinik + : 49 Fälle = 57,0%
Testung — Klinik — : 18 Fälle = 21,0%
Testung + Klinik — : 19 Fälle = 22,0%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 67 Fällen = 78,0%
Keine Übereinstimmung in 19 Fällen = 22,0%

Der Erfolg des 2. Antibiotikums. 37 Patienten mußten ein 2. Antibiotikum verabreicht bekommen. In 34 Fällen (= 92,0%) war das Testergebnis bekannt, davon bei 7 Patienten nach einer 2. Testung. 32 Patienten erhielten darnach ein nach Test wirksames Mittel, 5 ein unwirksames. Die 5-malige Verabreichung von unwirksamen Antibiotikas ist 3 mal auf das Fehlen des Testergebnisses zurückzuführen, 1 mal wurde das Ergebnis nicht beachtet und 1 mal lag ein hoch resistenter Pseudomonaskeim vor, der zur Anwendung des erfahrungsgemäß günstigsten Antibiotikum zwang. Test und Klinik verhielten sich folgendermaßen:

Testung + Klinik + : 25 Fälle = 67,5%
Testung — Klinik — : 4 Fälle = 10,8%
Testung + Klinik — : 7 Fälle = 19,0%
Testung — Klinik + : 1 Fall = 2,7%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 29 Fällen = 78,3%
Keine Übereinstimmung in 8 Fällen = 21,7%

Der Erfolg des 3. und weiterer Antibiotika: 19 x kam ein 3. oder weiteres Antibiotikum zur Anwendung. (6 x nach einer 2. bzw. 3. Testung). Immer konnte nach Test therapiert werden, trotzdem wurde 4 x ein unwirksames Mittel ausgewählt, entweder aus Unachtasmkeit oder wegen vollresistenter Keime.

Testung + Klinik + : 10 Fälle = 52,6%
Testung — Klinik — : 4 Fälle = 21,1%
Testung + Klinik — : 4 Fälle = 21,1%

1 Fall ist nicht zu beurteilen, da Patient wegen Debilität in eine Spezialabteilung verlegt wurde.

Das ist:
Volle Übereinstimmung in 14 Fällen = 73,7%
Keine Übereinstimmung in 4 Fällen = 21,1%
1 Fall nicht zu beurteilen = 5,2%

Der Erfolg der Antibiotika bei den Rezidiven. (Abb. 14): Wie bereits erwähnt traten 16 x Rezidive auf (3 x sogar gehäuft). 2 x konnte ein Erfolg ohne Antibiotika erzielt werden, 19 x wurde ein antibiotisches Mittel verabreicht.
Der Erfolg:

Testung + Klinik + : 17 Fälle = 89,5%
Testung + Klinik — : 2 Fälle = 10,5%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 17 Fällen := 89,5%
Keine Übereinstimmung in 2 Fällen := 10,5%

	Resistenzanteil in %				
Z. d. Tests	Staph. kokken 91	Strepto kokken 17	Proteus vulg. 12	Andere Stämme 29	Ges.-zahl 149
Penicillin	53,8	11,7	100,0	93,1	60,4
Streptomycin	17,6	82,3	25,0	48,2	31,6
Tetracyclin	8,8	0,0	92,7	38,0	20,1
Oxytetracyclin	7,7	0,0	92,7	31,0	18,7
Chloramph.	6,6	0,0	16,7	48,2	15,5
Erythromycin	1,1	0,0	92,7	75,8	22,8
Novobiocin	1,1	0,0	25,0	65,5	15,3
Neomycin	2,2	76,5	0,0	17,2	13,4
Sigmamycin	2,2	0,0	75,0	41,4	15,3
Zahl	57	12	9	17	95
Kanamycin	1,9	83,2	22,1	35,3	20,0
Zahl	55	10	7	17	89
Supronal	74,5	50,0	28,5	64,7	66,7
Euvernil	76,4	90,0	71,4	76,5	77,6
Zahl	36	7	5	12	60
Lederkyn	22,1	71,4	60,0	58,3	38,3
Gantrisin	30,5	85,7	60,0	58,3	45,0

Tab. 55: Die Resistenzlage der bei Osteomyelitis (auch Kriegsosteomyelitis) isolierten Keime.

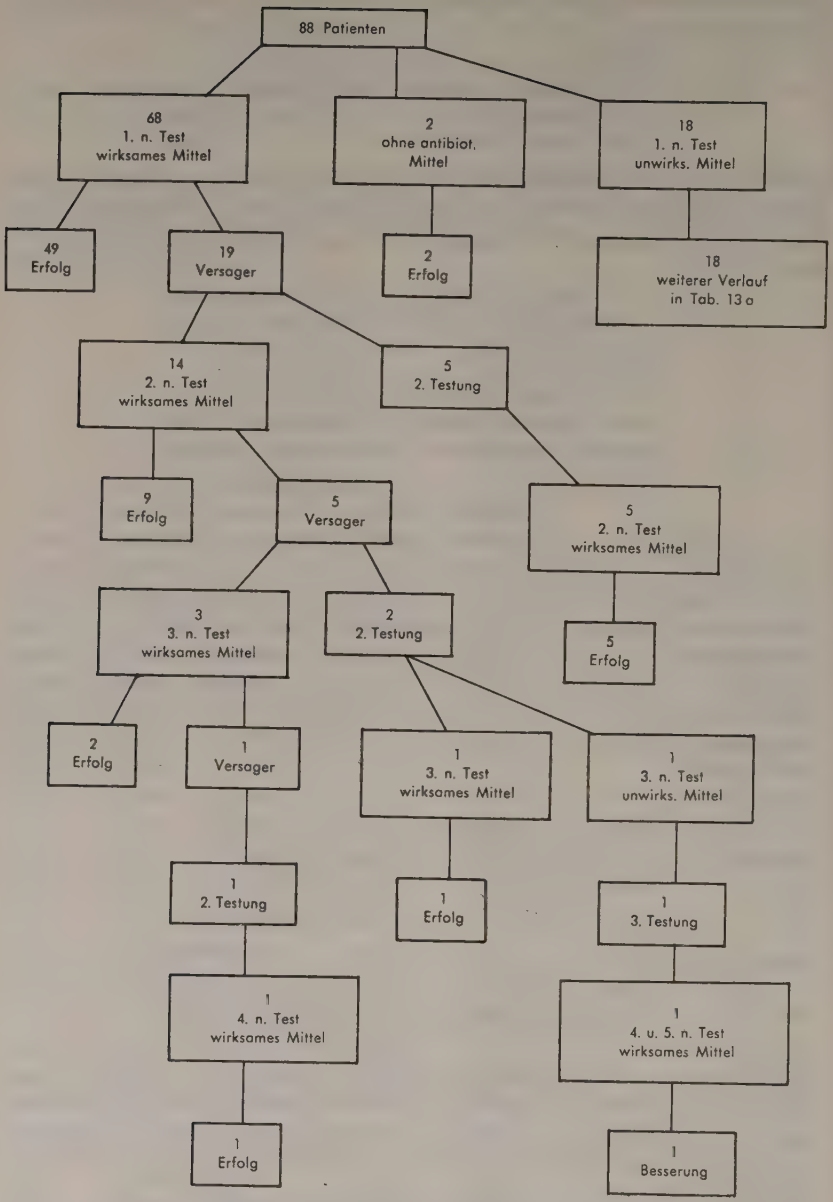


Abb. 13: Der Verlauf und der Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie bei Osteomyelitis.

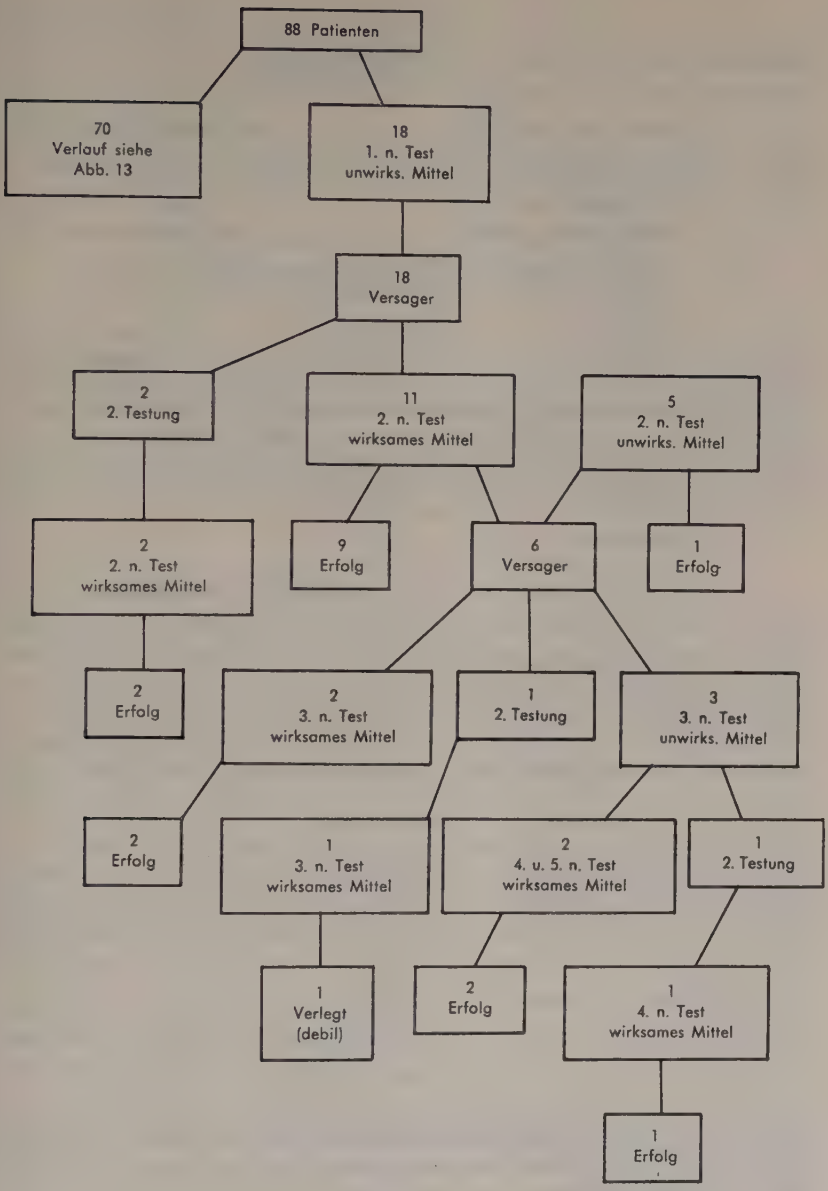


Abb. 13a: Der Verlauf und der Erfolg der postoperativen Antibiotikatherapie bei Osteomyelitis. (Fortsetzung der Abb. 13)

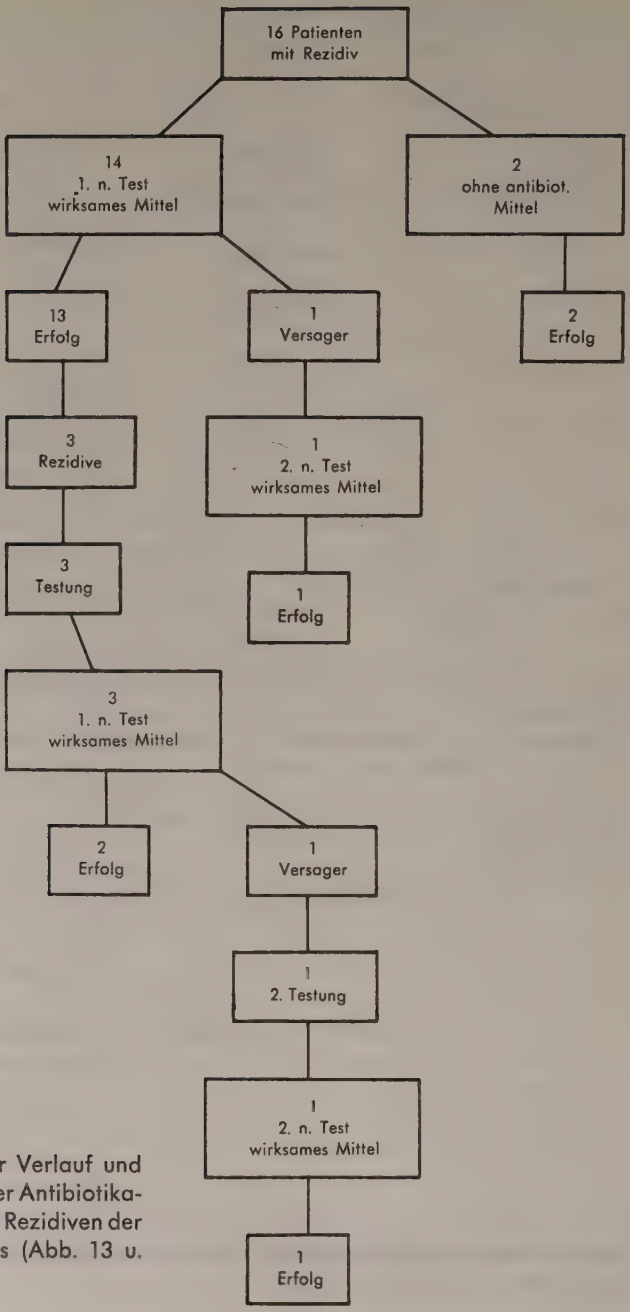


Abb. 14: Der Verlauf und der Erfolg der Antibiotikatherapie bei Rezidiven der Osteomyelitis (Abb. 13 u. 13a).

Zusammenfassung:

1. Bei 88 Patienten mit chron. Osteomyelitis wurde 161 x eine antibiotische Therapie vorgenommen. In 132 Fällen (= 82,0%) kam dabei das Testergebnis zur Anwendung.

2. Testung und Klinik zeigen bei den 161 Antibiotikaverabreichungen folgende Übereinstimmung:

Volle Übereinstimmung	in 127 Fällen	= 78,9%
Keine Übereinstimmung	in 33 Fällen	= 20,5%
nicht verwertbar	1 Fall	= 0,6%

3. Bei chron. Osteomyelitis kann das Testergebnis sehr gut angewandt werden, (in 82%) dabei ist die Übereinstimmung zwischen Test und Klinik zufriedenstellend (80%), sodaß das Testergebnis weitgehend eine Voraussage über den Verlauf der Krankheit zuläßt. Eine allgemeine Antibiotikatherapie hat bei den abgekapselten Processen der Osteomyelitis wenig Sinn. Lokalanwendung in Kombination mit einem „spreading factor" (Hyaluronidase) gibt gute Aussichten.

IX. Die Traumatischen Infektionen.

Eine Gelegenheitswunde ist immer infiziert. Sehr bald setzt dann eine Entzündung im Wundgebiet ein, die dann zur Verzögerung der normalen Wundheilung führt. Eine genaue Friedrich'sche Wundexcision, spannungsloser Hautverschluß, Ruhigstellung und baldige schmerzlose Übungsbehandlung lassen die innerhalb 6 Std. behandelte unkomplizierte Wunde per primam ausheilen. Sehr häufig werden aber Gelegenheitswunden anfangs nicht beachtet und kommen erst bei Auftreten einer Infektion in eine chir. Behandlung.

Wir behandelten in einem Zeitraum von knapp 3½ Jahren 30 Patienten mit einem derartigen Krankheitsbild. Oft lag ein Panaritium vor in verschiedener Lage (-subcutaneum, tendinosum, periossale, ossale) und Ausdehnung (Hohlhandphlegmone), oft Weichteilphlegmone, Lymphangitis und einfache Wundinfektionen.

Die beteiligten Keime (Tab. 56) waren meistens Staph. pyog. aureus. Alle übrigen Keimarten kamen weniger häufig vor. In 84,3% der Fälle wurde eine Monoinfektion gefunden.

Die Sensibilität der isolierten Keime ist verhältnismäßig gut. (Tab. 57). Auffallend ist die relativ hohe Resistenz der Staphylokokken gegen die Tetracycline, da diese Patienten vor der Testung doch meist kein Antibiotikum verabreicht bekamen. Penicillin und Streptomycin ist hier gegen die Staphylokokken wirksamer als gegen die Gesamtheit der Keimart (Tab. 12). Keineswegs aber darf man eine blinde Anwendung von routinemäßigen Mitteln vornehmen. Die Resistenz ist gegen jedes Antibiotikum möglich.

Der Verlauf der Antibiotikatherapie und ihr Erfolg ist in Abb. 15 dargestellt. Die Therapie umfaßte immer auch einen operativen Eingriff. Dieser genügte bei 7 Patienten, um eine Heilung herbeizuführen. Ein Patient lehnte jede postoperative Behandlung ab und verließ das Krankenhaus. Er kann also nicht gewertet werden. So erhielten insgesamt nur 22 Patienten (= 73,3%) 33 x ein Antibiotikum. In 2 Fällen mußte eine 2. Testung durchgeführt werden, ehe ein Erfolg zu verbuchen war. 14 x = 42,4% war bei der Therapie das Testergebnis bekannt. Im einzelnen gilt:

Testung + Klinik + : 22 Fälle = 66,7%
Testung — Klinik — : 5 Fälle = 15,1%
Testung + Klinik — : 6 Fälle = 18,2%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 81,8% (27 Fälle)
Keine Übereinstimmung in 18,2% (6 Fälle)

	Z. d. Pat. bei denen d. Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Staph. pyog. aureus	24	75,0	21	65,6
Escher. coli com.	5	15,6	—	—
Strept. pyog. häm.	2	6,2	2	6,2
Aerob. aerogenes	2	6,2	—	—
Bakter. anitratum	2	6,2	—	—
Proteus	1	3,1	1	3,1
Str. pyog. anhäm.	1	3,1	1	3,1
Pseudom. aerug.	1	3,1	1	3,1
Strept. viridans	1	3,1	1	3,1
Providence	1	3,1	—	—
Str. liquefaciens	1	3,1	—	—
Keimzahl gesamt	41		27	84,3

Testungen: 32

Tab. 56: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 30 Patienten mit einer traumatischen Infektion.

	Resistenzanteil in %		
	Staph.-kokken	Andere Stämme	Gesamtzahl
Z. d. Tests	24	17	41
Penicillin	54,1	82,3	65,9
Streptomycin	12,5	41,2	24,4
Tetracyclin	20,8	29,4	24,4
Oxytetracyclin	20,8	17,6	19,5
Chloramph.	0,0	23,5	9,6
Erythromycin	0,0	59,0	24,4
Novobiocin	0,0	17,6	7,3
Neomycin	4,1	29,4	14,6
Sigmamycin	0,0	23,5	9,6
Zahl	21	14	35
Kanamycin	4,8	42,8	20,0
Zahl	14	7	21
Supronal	57,1	43,0	52,4
Euvernil	57,1	71,4	61,9
Zahl	10	10	20
Lederkyn	60,0	30,0	45,0
Gantrisin	60,0	30,0	45,0

Tab. 57: Die Resistenzlage der bei traumatischen Infektionen isolierten Keimen.

Zusammenfassung:

1. Bei 22 Patienten mit traumatischen Infektionen wurde 33 x ein Antibiotikum angewandt. In 14 Fällen (42,4%) kam dabei das Testergebnis zur Anwendung.

2. Test und Klinik zeigen bei den 33 Antibiotikaanwendungen folgende Relation:

Volle Übereinstimmung in 27 Fällen = 81,8%
Keine Übereinstimmung in 6 Fällen = 18,2%

3. Die Übereinstimmung ist gut. Der Test kommt allerdings nur selten zur Anwendung, denn leichtere Fälle, bei denen der Test abgewartet werden könnte, brauchen keine Antibiotikatherapie und bei schweren Fällen kann nicht bis zum Eintreffen des Testergebnisses gewartet werden. Trotzdem soll der Test immer bei Beginn der Therapie durchgeführt werden, damit bei schweren Infektionen, die auf das 1. Mittel nicht ansprechen, wenigstens das 2. Antibiotikum nach dem Test ausgewählt werden kann.

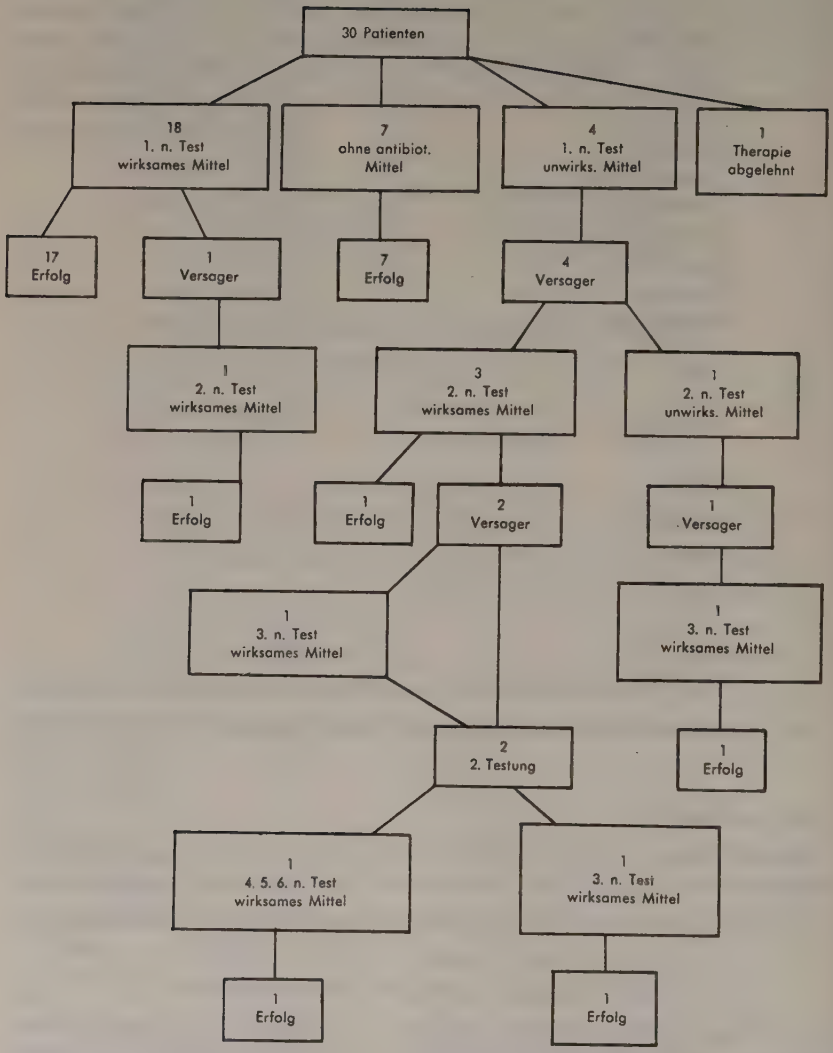


Abb. 15: Der Verlauf und der Erfolg der Antibiotika-Therapie bei Weichteilinfektionen nach Traumen.

X. Hautaffektionen.

In unsere Behandlung kamen nur Patienten mit cutanen bzw. subcutanen Pyodermien (Furunkel, Karbunkel, Abscesse). Das Testmaterial wurde immer bei chir. Eingriffen gewonnen.

Als Infektionserreger (Tab. 58) wurde am häufigsten Staph. pyog. aureus (in 70,0%) und Strept. pyog. häm. (in 19,3%) gefunden. Sonst kam keine Keimart gehäuft vor. Die Monoinfektion ist ganz ausgesprochen (in 96,4% der Fälle).

	Z. d. Pat. bei denen d. Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Staph. pyog. aureus	58	70,0	54	65,0
Strept. pyog. häm.	16	19,3	15	18,0
Escher. coli com.	4	4,3	4	4,3
Bakter. anitratum	3	3,6	3	3,5
Strept. viridans	3	3,6	1	1,2
Str. liquefaciens	2	2,4	1	1,2
Providence	2	2,4	—	—
Proteus	1	1,2	1	1,2
Staph. pyog. albus	1	1,2	1	1,2
Keimzahl gesamt	90		80	96,4

Testungen: 83

Tab. 58: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 82 an Hautaffektionen erkrankter Patienten.

Die Resistenzlage (Tab. 59) wird von Staph. pyog. aureus und Strept. pyog. häm. bestimmt. Bei chir. Hautaffektionen liegt darnach Sigmamycin, Chloramphenicol, die Tetracycline und die Erythromycingruppe am besten. Lokalanwendung ist der Allgemeintherapie vorzuziehen.

Der Erfolg des 1. Antibiotikums: (Abb. 16) 26 Patienten benötigten anfangs keinerlei Antibiotikum. Nur bei 2 Patienten traten später Wundkomplikationen ein, die die Anwendung eines Chemotherapeutikums nötig machten. So bekamen insgesamt 58 Patienten ein 1. Antibiotikum. Kein einziges Mal konnte dies nach dem Testergebnis ausgesucht werden. Durch die blinde routinemäßig vorgenommene Therapie wurde in 12 Fällen (20,7%) ein unwirksames Mittel verabreicht. Der Erfolg insgesamt:

Testung + Klinik + : 38 Fälle = 65,5%
Testung — Klinik — : 9 Fälle = 15,4%
Testung + Klinik — : 7 Fälle = 12,1%
Testung — Klinik + : 4 Fälle = 7,0%

Das ist:
Volle Übereinstimmung in 47 Fällen = 80,9%
Keine Übereinstimmung in 11 Fällen = 19,1%

Der Erfolg des 2. und weiterer Antibiotika: 21 x wurde ein 2. oder weiteres Antibiotikum angewandt, in 18 Fällen (= 85,7%) nach dem Testergebnis.

Testung + Klinik + : 16 Fälle = 76,2%
Testung — Klinik — : 1 Fall = 4,7%
Testung + Klinik — : 4 Fälle = 19,1%

Zusammenfassung:
1. Bei 82 Patienten mit chir. Hautaffektionen erhielten 58 Patienten 79 x ein Antibiotikum. Nur 18 x (= 22,8%) war das Testergebnis die Grundlage für die Auswahl des Mittels.

	Resistenzanteil in %				
Z. d. Tests	Staph.-kokken 58	Strept-kokken 19	Entero-bakt. 6	Andere Stämme 7	Ges.-zahl 90
Penicillin	55,2	31,5	100,0	85,6	55,6
Streptomycin	22,4	68,4	33,2	28,6	33,2
Tetracyclin	12,2	0,0	50,0	43,0	14,3
Oxytetracyclin	8,6	0,0	33,2	14,3	8,9
Chloramph.	3,4	0,0	16,6	28,6	5,6
Erythromycin	1,7	0,0	66,7	71,4	11,2
Novobiocin	0,0	5,1	83,3	28,6	8,9
Neomycin	5,1	78,9	16,6	0,0	21,1
Sigmamycin	1,7	0,0	50,0	14,3	5,6
Zahl	42	14	5	5	66
Kanamycin	7,1	93,0	40,0	0,0	27,3
Zahl	39	12	4	3	58
Supronal	66,7	58,3	50,0	33,2	62,1
Euvernil	84,6	83,4	50,0	33,2	80,0
Zahl	7	7	2	4	32
Lederkyn	26,3	57,1	50,0	25,0	34,4
Gantrisin	31,5	57,1	100,0	25,0	40,6

Tab. 59: Die Resistenzlage der bei Hautaffektionen isolierten Keime.

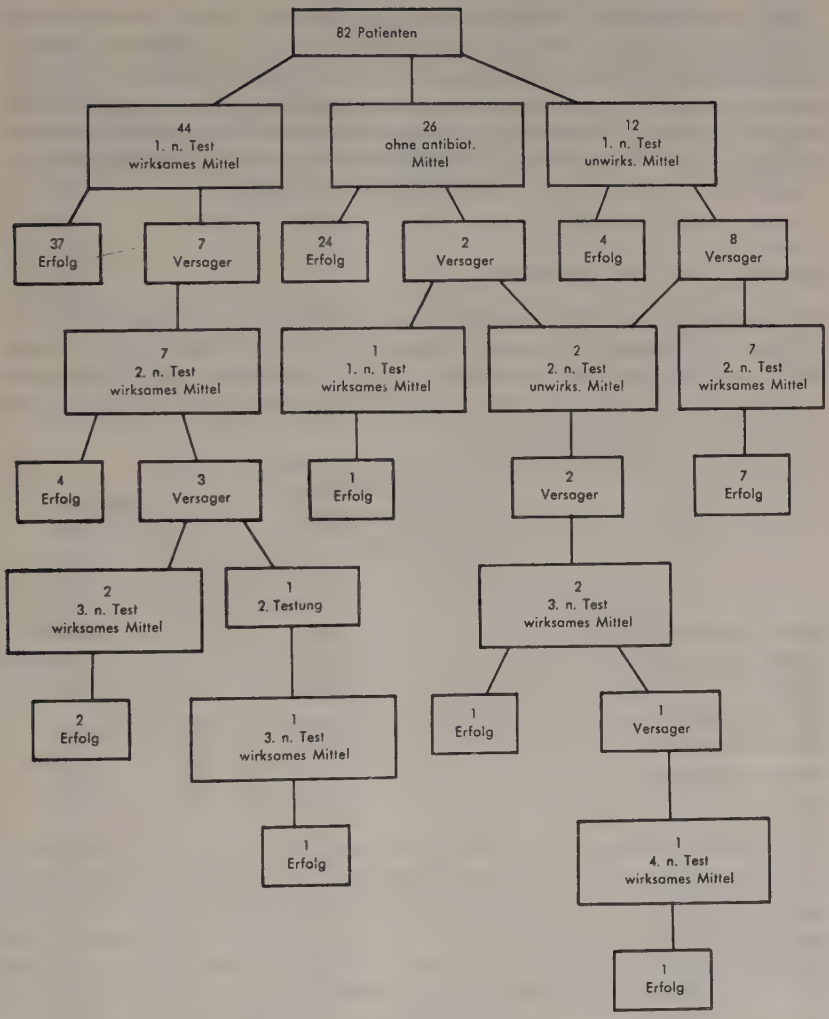


Abb. 16: Der Verlauf und der Erfolg der postoperativen Antibiotika-Therapie bei Hautaffektionen.

2. Test und Klinik zeigten folgende Übereinstimmung:

Volle Übereinstimmung in 64 Fällen = 81,0%
Keine Übereinstimmung in 15 Fällen = 19,0%

3. Die Übereinstimmung zwischen Klinik und Test mit 81,0% ist für klinischen Gebrauch ausreichend. Allerdings kommt der Test nur in ca. 22% zur Anwendung. Effektiv wird also der Test nur in 20% eine Unterstützung der Therapie leisten können. Der Test ist also sehr wenig ausgenützt und aus diesem Grunde kann bei chir. Hautaffektionen im allgemeinen auf den Test verzichtet werden. Wir raten, ihn nur bei alten, widerstandslosen Patienten, Diabetikern und bei ausgedehnten Karbunkeln mit gefährlichem Sitz auszuführen.

XI. Postoperative Komplikationen.

Die Infektionserreger bei postoperativen Komplikationen (Bauchdeckenabszesse und -phlegmonen, Douglasabszesse, Fisteln u. a.) können von außen an die Wunde herangetragen werden (Fremdinfektion bei aseptischen Operationen), oder aber bei Operationen an keimbesiedelten Geweben in steriles Gewebe eindringen. (Eigeninfektion).

	Z. d. Pat. bei denen d. Keim isoliert wurde		Als alleiniger Stamm isoliert	
	Zahl	%	Zahl	%
Staph. pyog. aureus	37	50,7	31	42,5
Escher. coli. com.	28	38,3	11	15,1
Proteus	15	20,5	3	4,1
Str. liquefaciens	11	15,1	—	—
Str. pyog. anhäm.	8	11,0	2	2,7
Strept. pyog. häm.	7	9,6	1	1,3
Bakt. anitratum	4	5,5	1	1,3
Providence	4	5,5	—	—
Erwinia	4	5,5	—	—
Pseudom. aerug.	3	4,1	1	1,3
Aerob. aerog.	1	1,3	—	—
Arizona	1	1,3	—	—
Strept. viridans	1	1,3	—	—
Keimzahl gesamt	124		50	68,5

Testungen: 73

Tab. 60: Die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten (Absolut- und Prozentwerte) bei 67 Patienten mit einer postoperativen Komplikation (Wundphlegmone, Abszeßbildung, Fistel usw.).

Z. d. Tests	Resistenzanteil in % Entero-bakt. 38	Staph.-kokken 37	Strepto-kokken 16	Proteus vulg. 15	Andere Stämme 18	Ges.-zahl 124
Penicillin	100,0	70,3	37,5	100,0	100,0	83,0
Streptom.	5,3	50,0	68,7	40,0	77,8	41,1
Tetracyclin	18,4	43,2	6,3	80,0	77,8	40,3
Oxytetracyclin	7,9	43,2	0,0	86,7	55,6	33,8
Chloramph.	15,8	10,8	0,0	20,0	50,0	17,7
Erythrom.	97,3	10,8	0,0	100,0	55,6	48,6
Novobiocin	71,1	0,0	0,0	20,0	44,3	30,6
Neomycin	5,3	2,7	62,5	6,7	61,1	20,2
Sigmamycin	44,7	0,0	0,0	60,0	33,2	25,4
Zahl	29	30	9	12	13	93
Kanamycin	3,4	3,3	88,9	0,0	46,1	17,2
Zahl	17	18	11	6	8	60
Supronal	23,5	77,8	63,6	0,0	75,0	51,6
Euvernil	35,3	94,5	81,8	16,7	87,5	66,7
Zahl	21	19	5	9	10	64
Lederkyn	14,3	63,2	60,0	22,1	80,0	43,7
Gantrisin	14,3	47,3	60,0	11,1	70,0	36,0

Tab. 61: Die Resistenzlage der bei postoperativen Komplikationen isolierten Keime.

67 Patienten zeigten während der Behandlung eine Wundkomplikation. Die Keime (Tab. 60) sind entweder Staphylokokken (in 50,7%), die meist als „Hospitalinfektion" in das Wundgebiet von sterilen Operationen eindrangen oder körpereigene Keime, die durch die Operation in ein Gewebe verschleppt wurden, wo sie pathogene Eigenschaften entwickeln (Escher. coli com. in 38,3%, Proteus in 20,5%, Strept. liquefaciens in 15,1% usw.). Die Monoinfektion war mit 68,5% der Fälle nicht sehr ausgesprochen.

Die Resistenzlage der Keime (Tab. 61) unterscheidet sich teilweise stark von dem Resistenzbild der Gesamtzahl der einzelnen entsprechenden Keimarten. Während die Enterobakterien und Proteus nur geringe Schwankungen aufweisen, ist die Sensibilität des Staph. pyog. aureus und die Streptokokken sehr stark erhöht. Dadurch besteht bei der Gesamtzahl der hier isolierten Keime gegen

Kanamycin als günstigstem Antibiotikum eine Resistenz von 17,2%; es folgen Chloramphenikol (mit 17,7%), Neomycin (mit 20,2%) und Sigmamycin (mit 25,4%). So wird eine blinde Therapie wenig Aussicht bieten, bei routinemäßiger Auswahl der Chemotherapeutika ein wirksames Mittel zu finden.

Der Erfolg des 1. Antibiotikums: (Abb. 17). Bei 4 Patienten führte bereits der chir. Eingriff zu einem Erfolg. 63 Patienten benötigten allerdings zusätzlich ein antibiotisches Mittel, das 40 x nach dem Test ausgewählt wurde. 23 x wurde routinemäßig ein Mittel vor Eintreffen des Testergebnisses angewandt und dabei – 20 x ein unwirksames Antibiotikum gegeben. 1 x wurde das Testergebnis bei einer Proteusinfektion nicht beachtet. Die Fehlanwendungen bei routinemäßiger Therapie beleuchten den Vorteil einer Resistenzbestimmung ganz besonders. Der Erfolg:

Testung + Klinik + : 33 Fälle = 52,4%
Testung — Klinik — : 19 Fälle = 30,1%
Testung + Klinik — : 9 Fälle = 14,3%
Testung — Klinik + : 2 Fälle = 3,2%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 52 Fällen = 82,5%
Keine Übereinstimmung in 11 Fällen = 17,5%

Der Erfolg des 2. und weiterer Antibiotikas: 42 x gaben wir ein 2. oder weiteres Antibiotikum (1 x sogar 5) zum Teil nach neuerlichen Testungen. Nur einmal lag das Testergebnis nicht vor und prompt konnte auch kein wirksames Mittel gefunden werden. Insgesamt kam aber 6 x ein unwirksames Mittel zur Anwendung. 5 x bewahrte also das vorhandene Testergebnis nicht davor, ein unwirksames Antibiotikum zu verabreichen. Von Seiten der Resistenzlage der vorliegenden Keime hätte dabei auf Grund des Testes ein günstiges Antibiotikum gefunden werden können. Das Testergebnis aber wurde nicht beachtet. 3 Patienten starben: 2 davon hatten bösartige Neubildungen (Sarkom, Bronchialcarzinom), die auch die Todesursache waren. Eine 58-jährige Patientin, mit Pyovar und Douglasabsceß starb nach einer etwa 6-wöchigen Therapie.

Der Erfolg:

Testung + Klinik + : 25 Fälle = 59,5%
Testung — Klinik — : 6 Fälle = 14,3%
Testung + Klinik — : 11 Fälle = 26,2%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 31 Fällen = 73,8%
Keine Übereinstimmung in 11 Fällen = 26,2%

Zusammenfassung:

1. Von 67 Patienten mit postoperativen Komplikationen erhielten 63 Patienten 105 x ein Antibiotikum. 81 x (= 77,1%) konnte dabei das Mittel nach dem Testergebnis ausgesucht werden.

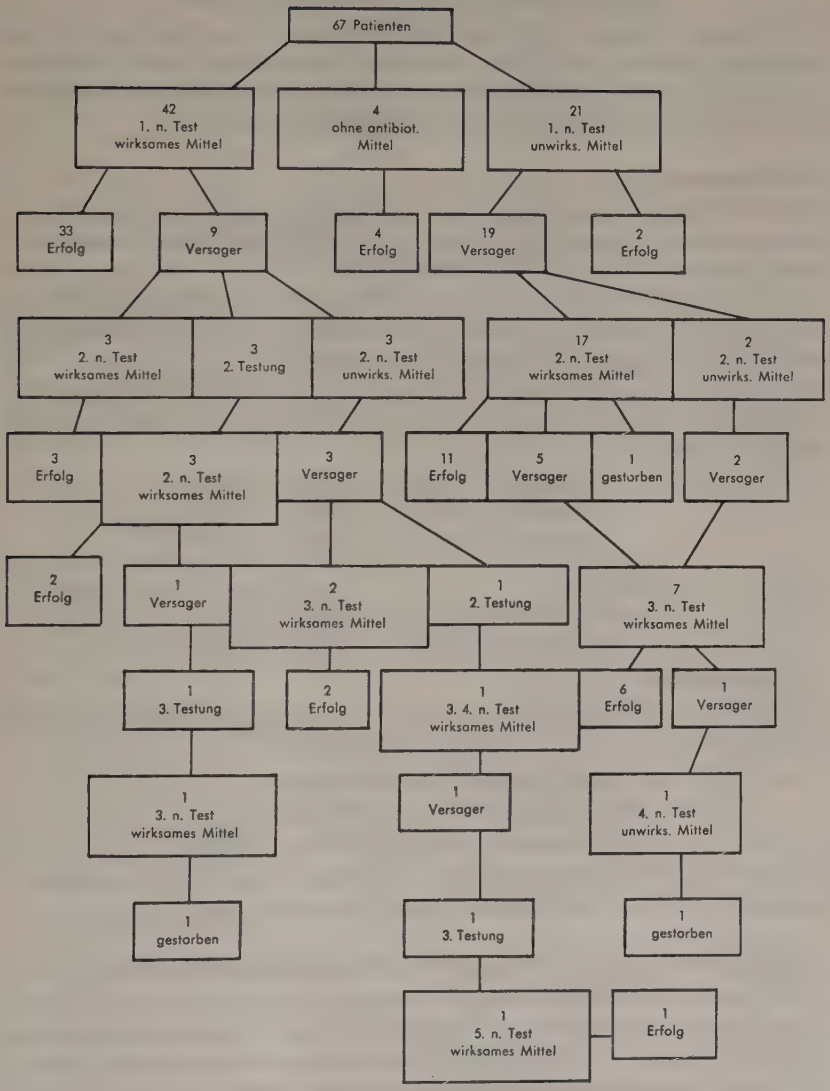


Abb. 17: Der Verlauf und der Erfolg der Antibiotika-Therapie bei postoperativen Komplikationen.

2. Test und Klinik stimmen folgendermaßen überein:

Volle Übereinstimmung in 83 Fällen = 79,0%
Keine Übereinstimmung in 22 Fällen = 21,0%

3. Die Übereinstimmung ist für den klinischen Gebrauch gut. Auch gelangt das Testergebnis sehr oft (77,1%) zur Anwendung. Die Therapie ist sehr erschwert und führt ohne Test zu häufigem nutzlosen Antibiotikaverbrauch. Bei postoperativen Komplikationen ist der Test also unbedingt auszuführen.

XII. Pleuraempyem.

Der Vollständigkeit halber sollen hier noch 9 Patienten mit Pleuraempyem aufgeführt werden. Je eine Testung wurde durchgeführt und dabei insgesamt 14 Keime isoliert, die sich auf 9 Keimarten verteilen.

Die Resistenzlage der Keime war normal. Nur ein Stamm Ba. anitratum wies eine starke Resistenz gegen alle Antibiotika und Sulfonamide auf, mit Ausnahme von Streptomycin, Neomycin und Kanamycin.

Die 9 Patienten erhielten 18 x ein Antibiotikum, 16 x (= 88,9%) nach dem Testergebnis. Eine 72-jährige Patientin starb trotz Verabreichung eines nach Test wirksamen Mittels. Im einzelnen gilt:

Testung + Klinik + : 8 Fälle = 44,4%
Testung — Klinik — : 5 Fälle = 27,8%
Testung + Klinik — : 5 Fälle = 27,8%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 13 Fällen = 72,2%
Keine Übereinstimmung in 5 Fällen = 27,8%

Zusammenfassung:

1. 9 Patienten mit Pleuraempyem erhielten 18 x ein antibiotisch wirksames Mittel, davon 16 x (= 88,9%) nach dem Testergebnis.

2. Klinik und Test zeigten folgende Übereinstimmung:

Volle Übereinstimmung in 13 Fällen = 72,2%
Keine Übereinstimmung in 5 Fällen = 27,8%

3. Übereinstimmung und Anwendung sind genügend hoch, sodaß die bakteriologische Testung bei Pleuraempyem angeraten werden kann.

K Zusammenfassung aller Ergebnisse der klinischen Resistenzprüfung:

1. Bei allen Patienten konnten insgesamt 683 Vergleichsmomente zwischen Testergebnis und klinischen Verlauf beobachtet werden. Bei den schweren Krankheitsbildern konnte nicht jede Antibiotikatherapie einzeln beurteilt werden, weil bei nicht sofortiger Besserung das Mittel oft abgesetzt wurde und durch ein anderes ersetzt wurde; bei nicht lebensgefährlichen Krankheitsbildern wurde dagegen eine Antibiotikatherapie immer zu Ende geführt und dann der Erfolg beurteilt. Hier stellte also jede Antibiotikaanwendung ein Vergleichsmoment dar. 397 x kam das Testergebnis zur Anwendung.

2. Insgesamt zeigen Test und Klinik folgende Übereinstimmung:

Testung + Klinik + : 412 Fälle = 60,3%
Testung — Klinik — : 102 Fälle = 15,0%
Testung + Klinik (+) : 17 Fälle = 2,5%
Testung + Klinik — : 130 Fälle = 19,1%
Testung — Klinik + : 16 Fälle = 2,3%
Testung — Klinik (+) : 6 Fälle = 0,8%

das ist:

Volle Übereinstimmung in 514 Fällen = 75,3%
Teilweise Übereinst. in 17 Fällen = 2,5%
Keine Übereinstimmung in 152 Fällen = 22,2%

3. Bei den einzelnen Krankheitsbildern ist aber die Übereinstimmung recht unterschiedlich. Damit die bakterielle Resistenzbestimmung eine Unterstützung der Therapie sein kann, muß aber die Übereinstimmung und auch die Anwendung genügend hoch sein, sonst ist die Testung als überflüssig abzulehnen. Wenn dieser Maßstab angelegt wird, dann gilt für die einzelnen Krankheitsbilder:

a) Testung als Unterstützung der Therapie wertvoll: Ü = Übereinstimmung, A = Anwendung.

Peritonitis bei Appendicitis perforata	Ü = 85,0%	A = 30,0%
Cholecystitis mit Cholelithiasis	Ü = 80,2%	A = 26,4%
Postcholecystektiomiesyndrom	Ü = 79,3%	A = 89,6%
Urogenitalinfektion	Ü = 62,5%	A = 73,4%
Osteomyelitis	Ü = 78,9%	A = 82,0%
Traumatische Infektionen	Ü = 81,8%	A = 42,4%
Postoperative Komplikationen	Ü = 79,0%	A = 77,1%
Plueraempyem	Ü = 72,2%	A = 88,9%

b) Testung in einzelnen Fällen als Unterstützung der Therapie wertvoll:

akut phlegm. Cholecystitis ohne Steine	Ü = 63,6%	A = 25,0%
Periproktitis	Ü = 94,5%	A = 61,1%

c) Testung überflüssig:

Peritonitis n. Magen- Darmperforation	Ü = 39,9%	A = 19,2%
Hautaffektionen	Ü = 81,0%	A = 22,8%

4. Unsere Ergebnisse mit den Angaben der Literatur vergleichend, kann gesagt werden: Trotzdem wir einige schwere Krankheitsbilder in unserer Aufstellung haben, die den Prozentwert der Übereinstimmung etwas drücken, liegen unsere Ergebnisse sehr gut. Höring (1956) kommt auf eine Übereinstimmung von 67%, Fust und Böhni (1953) auf 50–60%, Kellner u. a. (1954) auf ca. 70%, Honerla (1950) auf 71,4%. Bessere Ergebnisse haben Wachsmut (1949) mit 77,8%, Lepp (1956) mit 92,0% und Eufinger (1951, 1952) mit 90–95%.

5. In 152 Fällen (= 22,2%) mußte eine Diskrepanz zwischen Klinik und Test festgestellt werden. Die Ursachen für eine solche Diskrepanz können mannigfaltig sein, im einzelnen sind sie nicht ganz geklärt. Angeschuldigt werden kann:
Testung + Klinik — :

a) Völliges Fehlen der organischen Abwehrkräfte bei alten oder widerstandslosen Patienten. Chemotherapie ist nur ein Adjuvans!

b) Darniederliegen der Abwehrkräfte bei chron. Infektionen. Der Körper wehrt sich gegen chron. Infekte kaum.

c) Bakterienwachstum ist im Organismus günstiger. Auf Testplatte sind die Bakterien sehr empfindlich.

d) Sensibler Teil einer Mischinfektion wird beseitigt, resistenter beherrscht das Infektionsgeschehen weiter.

e) Fehler in der Gewinnung des Testmaterials.

f) Fehler bei der Ausführung der Resistenzbestimmung.

g) Getestete Erreger sind nicht die pathogenetischen Infektionserreger.

h) Population wird unter der Therapie resistent.

i) Der Infektionsort wird vom Chemotherapeutikum nicht oder in zu geringer Konzentration erreicht.

k) Der Infektionsort wird vom Chemotherapeutikum nicht in voll aktiver Form erreicht (pH-Änderung, Eiweißkörper, die Chemotherapeutikas koppeln).

Testung — Klinik + :

a) Organismus wird mit Infektion selbst fertig.

b) Antibiotikum beeinflußt den sensiblen Teil einer Population oder Mischinfektion und unterstützt so indirekt den Organismus in der Abwehr der getesteten resistenten Erreger.

c) Fehler bei Resistenzbestimmung, Resistenzgrenze zu niedrig gewählt.

d) Durch Lokalanwendung oder andere Erhöhung der Konzentration, (hohe Ausscheidungskonzentration) können auch die relativ resistenten Populationen beherrscht werden.

6. Wenn auch im Einzelfall nicht immer eine strenge Beziehung zwischen dem Ergebnis der In-vitro-Testung und dem klinischen Ergebnis besteht, so daß einige Autoren (Kellner u. a. 1954, Wilde 1951) die Testung einschränken oder ablehnen, so muß doch gesagt werden, daß sie in vielen Fällen die Therapie sehr gut unterstützen kann. Die Auswahl des Antibiotikums darf natürlich nicht automatisch nach dem Testergebnis erfolgen, sondern muß die Ätiologie, die physiologischen und pathologisch anatomischen Veränderungen in Betracht ziehen. So angewandt hilft die bakt. Resistenzbestimmung bei chir. Kranken die Diagnose präzis zu stellen, die Chemotherapeutikas günstig einzusetzen und dem kranken Menschen schnell die Heilung zu ermöglichen.

Der Grundsatz für ärztliches Handeln wird voll erfüllt:

„Bezüglich der Krankheiten hat man sich auf zweierlei einzuüben:
Zu nützen oder wenigstens nicht zu schaden." (Hippokrates)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Chefarzt Dr. L. Ritter, Krankenhaus der Barmh. Brüder Regensburg, für die freundliche Überlassung des Themas und der Unterlagen für diese Arbeit herzlichst zu danken.

Herrn Prof. Dr. P. Hofmann danke ich herzlichst für die Überlassung der Testergebnisse und für die Durchsicht dieser Arbeit.

Lebenslauf

Konrad Moll, geb. am. 1. 5. 1935 zu Pestenrain als 2. von 4 Kindern der Eheleute Alois und Theresia Moll geb. Mühlbauer. Vater 1945 an Kriegsfolgen verstorben, Mutter lebt in Dietfurt/Altmühl.

1941 — 1946 Besuch der Volksschule Dietfurt/Altmühl.

1946 — 1947 Vorbereitungsseminar Freystadt/Opf.

1947 — 1956 Hum. Gymnasium Landshut. Abschluß m. Reifeprüfung im Juli 1956.

Ab November 1956 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximiliansuniversität zu München.

21. 4. 1959 Physikum nach 5 Fachsemestern.

27. 7. 1962 Staatsexamen der Medizin nach 11 Fachsemestern.

Ab. 1. 9. 1962 als Medizinalassistent am städtischen Kankenhaus in Landshut.

SCHRIFTTUM

Abraham, E. P., Chain, E.: Nature 146 837 (1940)

Abraham, E. P., Chain, E. Fletcher, C. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G., Jennings, M. H.: Lancet 241 176 (1941)

Abraham, E. P., Heatley, N. G.: Biochem. J. Surg. 32 117 (1944) zit. nach Schlipköter: Dtsch. med. Wschr. 77 1049 (1952)

Abraham, E. P., Callow, D., Gilliver, K.: Nature 158 818 (1946)

Alexander, H. E.: Proc. Soc. Biol. Med. 78 625 (1951)

Alexander, H. E., Leidy, G.: J. Exper. Med. 97 17 (1953)

Alexander, H. E., Leidy, G., Hahn, E.: J. Exper. Med. 99 505 (1954)

Allgemeine und spezielle chir. Operationslehre: N. Gulecke, R. Zenker: Band 1 Hegemann, G.: Springer Verlag Berlin — Göttingen — Heidelberg 1958

Altemeier, W. A., Culbertson, W. R., Sherman, R., Cole, W., Elstun, W. W., Fultz, C. T.: J. amer. Med. Assoc. 157 305 (1955)

Andina, F.: Ergeb. Chir. 38 177 (1953)

Andina, F.: Schweiz. med. Wschr. 86 529 (1956)

Andina, F., Allemann, O.: Ther. Rundschau 7 95 (1950)

Andrischok, H. O., Boese, W.: Archiv Hyg. 143 287 (1959)

Aschenbrenner, R., Caselitz, F. H.: Münch. med. Wschr. 100 1681 (1958) Rundfrage.

Auhagen, H., Dittrich, W., Höhne, G.: Z. Hyg. 140 511 (1955)

Avery, O. T., Mc Lead. C. M., Mc Carty, M.: J. Exper. Med. 79 137 (1944)

Axhausen, W., Palten, H.: Zbl. Chir. 82 942 (1957)

Bailey, C. A., Jumeaux, C. V.: Brit. med. J. 1950 271

Barber, M.: Brit. med. J. 2 863 (1947)

Barber, M.: J. Path. Bact. 59 373 (1957)

Barber, M., Rozwadowzka — Dowzenko, M.: Lancet 2 641 (1948)

Barbour, R. G. H.: Aust. J. Exper. Biol. med. Sci. 28 415 (1950)

Baron, H.: Zbl. Chir. 81 1540 (1956)

Bass, J. A., Engley, jr, F. B., Mitchell, R. B., Blocker, jr, T. G.: Antibiotics and Chemotherapy 7 160 (1957)

Bauer, K. M.: Med. 2. 1267 (1953)

Baur, O., Linzenmeier, G.: Wiener med. Wschr. 101 721 (1951)

Berker, F., Napp, H-J.: Dtsch. med. Wschr. 78 470 (1953)

Bernstein, A.: Schweiz. med. Wschr. 81 402 (1951)

Bernt, O.: Zbl. Chir. 83 1026 (1958)

Bickel, G.: Schweiz. med. Wschr. 85 981 (1955)

Bickel, G., Rentchnick, P.: Schweiz. med. Wschr. 84 311 (1954)

Bifi-Gentili, G., Lamanna, A., Pasquinelli, F.: Boll. Instit. Sierot. Milanese 35 54 (1956)

Blaustein, A.: VII Antibiotica — Symposion Washington 4. 11. 1959 – 6. 11. 1959

Bönicke, R.: Zbl. Bakt. Abt. I Org. 157 158

Bohonos, N., Dornbush, A. C., Feldman, L. J., Martin, J. H., Pelcack, E., Williams, J. H.: Antibiot. Ann. 49 (1953/54)

Bondi, A. jr., Dietz, C. C.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 56 132 (1944) a

Bondi, A. jr., Dietz, C. C.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 56 135 (1944) b

Bornschein, H., Dittrich, W., Höhne, G.: Naturwiss. 38 383 (1951)

Breed, R. S., Murray, E. G. D., Hitchens, A. P.: Bergey's Mannual of Determinative Bacteriology. 6the ed. Baltimore, The Williams a. Wilkins Co 1948

Brugsch, H.: Rundfrage. Münch. med. Wschr. 100 1681 (1958)

Brooke, M. S.: Acta path. microbiol. scand. 28 338 (1951)
zit. nach Linzenmeier: Zbl. Bakt. Abt. I Org. 163 348 (1955)

Bürkle de la Camp: Dtsch. med. Wschr. 74 1341 (1949)
Burnett, H. A.: Amer. J. Surg. 78 213 (1949)
Cavalli, L. L.: Bull. Org. mond. Santé 6 185 (1952)
Cooper, M. L.: J. fen. Microbiol. 12 100 (1955)
Crone Münzebrock: Verh. dtsch. Ges. Chir. 74 Tagung. Langenbecks Archiv und dtsch. Z. Chir. 287 (1957)
Crone Münzebrock, A., Korth, W.: Chirurg 26 433 (1955)
Czerkinsky, G., Diding, N., Ouchterlong, O.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 7 259 (1955)
Davis, B. D., Mc Dermott: In R. J. Dubos: Bact. and Mvotic Inf. of Man. Lippingcott Comp. 1952 b
Davin, B. D., Maas, W. K.: Proc. nat. Acad. (Wash) 38 775 1952)a
Demerec, M.: Proc. Nat. Acad. (Wash) 31 16 (1945) a
Demerec, M.: Ann. Missouri Bot. Gard. 32 1131 (1949) b
Demerec, M.: J. Bact. 56 63 (1948)
Demerec, M.: J. Clin. Invest. 28 891 (1949)
Dimmling, Th.: Ärztl. Wschr. 8 27 (1953)
Dimmling, Th., Gerlach, J., Simon, G.: Dtsch. med. Wschr. 84 1689 (1959)
Domagk, G., Klin. Wschr. 138 (1951)
Domagk, G.: Dtsch. med. Wschr. 77 1591 (1952)
Dorner, G., Lammers, T.: Hautarzt 2 261 (1951)
Dorner, G., Lammers, T.: Hautarzt 2 308 (1951)
Eagle, H.: J. Exper. Med. 99 207 (1954)
Elert, R.: Rundfrage. Münch. med. Wschr. 100 1681 (1958)
Emmanouildou, A. A., Marketos, N.: Acta Mikrobiol. Hell. 3 28 (1958)
Eriksen, K. R.: Acta path. scand. 25 249 (1948)
Eriksen, K. R.: Acta path. scand. 26 269 (1949)
Eufinger, H.: Med. Welt 20 1445 (1951)
Eufinger, H.: Wiener med. Wschr. 103 1029 (1952)
Eufinger, H., Mollowitz, G.: Zbl. Chir. 76 660 (1951)
Eyer, H.: Rundfrage. Münch. med. Wschr. 100 1681 (1958)
Faguet, M.: Ann. Inst. Pasteut 74 451 (1948)
Fairbrother, R. W., Markyn, G., Parker, L.: Lancet 516 (1951)
zit. nach Kietzmann: Zbl. Bakt. Abt. II Referate 156 117 (1955) a
Feulgen, R., Rosenbeck, H.: Z. physiol. Chemie 139 203 (1924)
Fick, S.: Zbl. Chir. 81 1540 (1956)
Finland, M., Wilcox, C., F.: Amer. J. clin. Path. 20 208 (1950)
Finland, M., Wilcox, C., Frank, P. F.: Amer. J. clin. Path. 20 325 (1950)
Fischer, H.: Münch. med. Wschr. 98 913 (1956)
Flemming: Lancet 247 620 (1944)
Foley, G. E., Shwachmann, H., Matthews, H. B.: New Engl. J. Med. 243 77 (1950)
Foto, D.: Ann. ital. Chir. 25 808 (1949)
Franke, H., u. a.: Chirurg 30 487 (1959)
Franke, H., u. a.: Chirurg 32 227 (1961)
Frurész, S., Zangaglia, O., Scotti, R.: Antibiotics and Chemotherapy 8 571 (1958)
Fust, B., Böhni, E.: Schweiz. med. Wschr. 83 377 (1953)
Gale, E. F.: Bull. Hopkins Hosp. 83 119 (1948)
Garrod, L. P.: Brit. med. J. 2 756 (1955)
Garrod, L. P.: Brit. med. J. 2 15 29 (1955)
Gillissen, G.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 161 482 (1954)
Gillissen, G., Gillissen, I. M.: Erg. Mikrobiol. Imm. Exper. Therapie 33 128 (1960)
Gilson, B. St., Parker, R. F.: J. Bact. 55 801 (1948)
Glanzmann: Ann. Paediat. Basel. 174 99 (1950)
Gloor, H. U.: Helvet. chir. Acta 25 143 (1958)
Graber, Ch. D., Trumbusch, W. T., Vogel, E. H.: VII Antibiotica-Symposion Washington 4.–6. 11. 1959
Graff, U., Schmidt, B., Diener, A.: Bruns Beiträge 189 265 (1954)
Gram, H. G.: Med. 22 902 (1958)
Grewe, H.: Dtsch. med. Wschr. 85 262 (1960)

Griffith, F.: J. Hyg. 27 113 (1928)
Griffith, L. J., Ostrander, W. E.: Antibiotics and Chemotherpy 9 416 (1959)
Grill, W.: Chirurg 32 1 (1961)
Gruber, F.: Wiener med. Wschr. 103 957 (1953) zit. nach Hecker und Berg: Chirurg 27 99 (1956)
Grumbach, A.: Schweiz. Z. Path. Bakter. 14 334 (1951)
Grumbach, A., Kikuth, W.: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958
Habermann, S.: Antibiotics and Chemotherapy 8 615 (1958)
Hackl, H.: Archiv Hyg. 140 264 (1956)
Haight, T. H.: New Engl. J. Med. 247 227 (1952)
Hallmann, L., Rieser, J.: Dtsch. med. Wschr. 79 880 (1954)
Hamelmann, H.: Chirurg 32 28 (1961)
Harris, J. S., Kohn, H. J.: J. Pharm. 73 383 (1951)
Hartenbach, W.: Münch. med. Wschr. 102 2334 (1960)
Haviland, J. W.: Ann. Intern. Med. 39 307 (1953)
Hecker, W. Ch., Berg, H.: Chirurg 27 99 (1956)
Hegemann, F. R.: siehe „Allgemeine . . ."
Heilmeyer, L.: Therapiewoche 2 52 (1951/52)
Heilmeyer, L.: Beitr. Klin. Tub. 111 55 (1954)
Heim, W.: Verh. dtsch. Ges. Chir. 74 Tagung. Langenbecks Archiv u. Dtsch. Z. Chir. 287 (1957)
Heiss, F.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 164 227 (1955)
Hellner, H., Nissen, R., Voßschulte, K. Lehrbuch der Chirurgie. 2. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958
Henneberg, G.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 155 76 (1950)
Henneberg, G.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 160 274 (1953)
Henneberg, G., Müller, E. M.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 161 183 (1954)
Herrmann, W.: Med. Mschr. 8 192 (1954) a
Herrmann, W.: Med. Mschr. 8 747 (1954) b
Hörhold, K.: Chirurg 26 535 (1955) zit. nach Hecker und Berg Chirurg 27 99 (1956)
Höring, F. O.: Zbl. Chir. 81 1540 (1956)
Hofmann, P.: Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung 1949/1951 Band I Lieferung III Seite 90
Hofmann, P.: Wschr. 127 275 (1953)
Hofmann, P., Biechteler, W., Meythaler, F., Hofer, E., Ritter, L., Bedacht, R.: Münch. med. Wschr. 101 1444 (1959)
Holle, F.: Grundriß der gesamten Chirurgie. Springer Verlag Berlin–Göttingen–Heidelberg 1960
Honerla, H. G.: Kinderärztl. Praxis 18 301 (1950)
Honerla, H. G.: Archiv Kinderheilkunde 150 62 (1955)
Hotchiss, R. D.: Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 16 457 (1951)
Hotchiss, R. D.: Congr. Inter. Biochem. Paris 1952 Seite 40
Hunter, T. H.: J. Amer. Med. Ass. 144 524 (1950)
Jäger, F., Weber, B.: Klinik (med.) 50 1485 (1955)
Jäger, G. H.: Excerpta med. Chir. 1951 5652 zit. nach Hecker und Berg: Chirurg 27 99 (1956)
Jahn, D.: Rundfrage. Münch. med. Wschr. 100 1681 (1958)
Janbon, M., Bertrand, L., Roux, X., Salvaing, J.: Bull. Acad. Med. Paris 136 92 (1952). zit. nach Kunz: Langenbecks Archiv und Dtsch. Z. Chir. 287 (1957)
Jawetz, E.: Labor Clin. Med. S. Louis 34 751 (1949)
Jawetz, E., Gunnison, J. B., Speck, R. S.: Amer. J. Med. Sci 222 404 (1951)
Jawetz, E., Gunnison, J. B., Bruff, J. B., Coleman, V. R.: J. Bacter. 64 29 (1952) a
Jawetz, E., Gunnison, J. B., Speck, R. S.: New Engl. J. Med. 245 966 (1952) b
Jawetz, E., Gunnison, J. B.: Antibiotics and Chemotherapy 2 243 (1952) c
Jawetz, E., Gunnison, J. B.: J. Amer. Med. Assoc. 150 693 (1952) d
Kaipainen, W. J.: J. Ann. Med. Exper. Biol. Fenn. 1 29 (1951)
Kaplan, R. W.: Naturwiss. 37 547 (1950)
Kaplan, R. W.: Strahlentherapie 86 157 (1951)
Kellner, H., Halfrapp, E., Jensen, J.: Med. 1 872 (1954)
Kenneth, A., Borchardt, D., Andrews, D. H.: Antibiotics and Chemotherapy 9 596 (1956)

Kietzmann, J.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 163 31 (1955) b
Kietzmann, J.: Zbl. Bakt. Referate 156 117 (1955) a
Kikuth, K.: Dtsch., med. Wschr. 81 1217 (1956)
Kikuth, K.: Verh. Ges. Chir. 74 Tagung. Langenbecks Archiv und Dtsch. Z. Chir. 287 (1957)
Kikuth, K., Klein, P.: Med. 1 582 (1954)
Kikuth, K., Grun, L.: Dtsch. med. Wschr. 82 549 (1957)
Kikuth, K.: Tagung der Rhein.-Westfäl. Gesellschaft für innere Medizin 28. 5. 1960
Kirby, W. M. M.: Sciene 99 452 (1944)
Kirby, W. M. M.: J. Clin. Invest, 24 170 (1945)
Kirby, W. M. M., Ahorn, J. J.: Antibiotics and Chemotherapy 3 835 (1953)
Klein, P., Hollender, E.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 163 518 (1955)
Klein, P., Sous, H.: Dtsch. med. Wschr. 78 1219 (1953)
Knapp, W.: Z. Hyg. 131 295 (1950)
Knapp, W., Jacherts, D.: Med. 107 (1955)
Knörr, K., Wallner, A.: Dtsch. med. Wschr. 81 1219 (1956)
Knörr, K., Wallner, A.: Dtsch. med. Wschr. 82 1473 (1957)
Knothe, H.: Therapiewoche 5 561 (1955)
Knothe, H.: Dtsch. med. Wschr. 82 1685 (1957)
Knothe, H.: Arzneimittelforschung 8 518 (1958)
Knothe, H., Witt, G.: Dtsch. med. Wschr. 83 829 (1958)
Körnlein, M., Lembke, A., Möller, H.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 158 17 (1952); 158 436 (1952); 159 146 (1952)
Kós, R.: Zbl. Chir. 80 671 (1955)
Kourias, B., Papageorgiou, S., Tobler, A.: Presse med. 67 47 (1959)
Kourias, B., u. a.: Chirurg 30 398 (1959)
Kraus, H.: Dtsch. Therapiewoche Karlsruhe 27. 8. – 2. 9. 1961
Kraußold, E.: Münch. med. Wschr. 103 653 (1961)
Krautwald, A.: Zbl. Chir. 81 1540 (1956)
Kreitner, H.: Wien, klin. Wschr. 64 369 (1952)
Kunz, H.: Verh. Ges. Chir. 74. Tagung. Langenbecks Archiv und Dtsch. Z. Chir. 287 (1957)
Lammers, Th.: Archiv Hyg. 141 (1957)
Lammers, Th.: Münch. med. Wschr. 100 1681 (1958). Rundfrage.
Lang, W.: Münch. med. Wschr. 103 248 (1961)
Lauda, E.: Med. 148 (1956)
Lederberg, J.: Bact. 61 549 (1951)
Lederberg, J., Tatum, E. L.: Nature 158 558 (1946)
Lederberg, J., Lederberg, E.: Bact. 63 3 (1952)
Lederberg, J., Tatum, E. L.: Sciene 118 169 (1953)
Leemann, R., Fehr, A. N.: Schweiz. med. Wschr. 86 723 (1956)
Lehrbuch der Chirurgie: Hellner, Nissen, Vossschulte. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958
Lehrbuch der Chirurgie: Garré, Stich, Bauer, Springer Verlag 1958
Lepp, M.: Münch. med. Wschr. 98 1536 (1956)
Lepper, M. H., Dowling, H. F.: Arch. Int. Med. Chig. 88 489 (1951)
Liebermeister, K.: Ärztliche Forschung 3 85 (1949)
Liebegott, G., Dolff, C.: Med. 498 (1955)
Lind, H. E., Swanton, E. M.: Antibiotics and Chemotherapy 2 31 (1952)
Lindner, F.: Chirurg 26 7 (1955)
Lindner, F.: Zbl. Chir. 81 1540 (1956)
Lindner, F.: Verh. Dtsch. Ges. Chir. 74. Tagung. Langenbecks Archiv u. Dtsch. Z. Chir. 287 (1957)
Linz, R.: C. r. Soc. Biol. 143 1140 (1949)
Linzenmeier, G.: Münch. med. Wschr. 96 1257 (1954) a
Linzenmeier, G.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 160 543 (1954) b
Linzenmeier, G.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 163 348 (1955)
Linzenmeier, G.: Dtsch. med. Wschr. 81 965 (1956) a
Linzenmeier, G.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 167 327 (1956) b
Linzenmeier, G.: Med. 11 371 (1957)

Linzenmeier, G.: Die Therapie des Monats. Zeitschr. der Fa. Boehringer und Söhne G. m. b. H. Mannheim, 82 (1960)
Linzenmeier, G.: Fragekasten der Münch. med. Wschr. 103 657 (1960) a
Linzenmeier, G., Seeliger, H.: Z. Hyg. 137 440 (1953)
Livingood, C. S.: J. Amer. Med. Ass. 145 75 (1951)
Lorian, V. Presse med. 65 53 1251 (1957)
Love, B. D. jr., Wrighz, S. S., Purcell, E. M., Mou, Th. W., Finland, M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 85 25 (1954)
Lüers, H.: Ärztliche Forschung 1 261 (1947)
Lund, E.: Acta path. Mikrobiol. scand. 34 329 (1954) zit. nach Linzenmeier: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 163 348 (1955)
Lund, J.: Ann. Surg. 151 153 (1960)
Luria, S. E., Delbrück, M.: Genetics 28 491 (1943)
Mac Lean, F. H., Rogers, E. P., Flemming, A.: Lancet 562 (1939)
Marget. W., Richard, H.: Dtsch. med. Wschr. 80 725 (1955)
Marmell, M., Di Lorenzo, J. C., Wright, L. T., Metzger, W. J.: Antibiotics and Chemotherapy 3 1129 (1953)
Martin, R., Chabbert, Y., Sureau, B.: Presse Méd. 61 168 (1953)
Marwyck, Ch. van: Z. Hyg. 144 468 (1957)
Marwyck, Ch. van: Dtsch. med. Wschr. 73 495 (1948)
Matis, P., Mayer, W., Nagel, W.: Ergeb. Chir. Orthop. 49 366 (1959)
Maurer, G.: Verh. Dtsch. Ges. Chir. 74. Tagung. Langenbecks Archiv u. Dtsch. Z. Chir. 287 (1957)
Maurer, G.: Rundfrage, Münch. med. Wschr. 100 1681 (1958)
May. F., Arnholdt, F.: Med. Mschr. 9 578 (1955)
Mc Cabe, W. R., Jackson, G. G.: VII. Antibiotica-Symposion Wash. 4. 11. – 6 – 11. 1959
Mc Veight, I., Hobdy, C. J.: Amer. J. Botany 39 352 (1952)
Meisser, G.: Beitr. Klin. Tub. 110 219 (1953); 110 538 (1954)
Meleney. F. L., Johnson, B. A.: Surg. Gynec. Obstet. 97 267 (1953)
Meleney, F. L., Forman, J. J.: Amer. Surg. 23 883 (1957)
Meuser, H., Haschek, H.: Wien. med. Wschr. 101 840 (1951)
Meythaler, F., Lössl, H. J.: Dtsch. med. Wschr. 77 1593 (1952)
Minieri, P. P., Firman, M. C., Mistretta, A. G., Abbey, A., Bricker, C. E., Rigler, N. E., Sokol, H.: Antibiotics Annual 81 87 (1953/54)
Monnier, J. J., Schoenbach, E. B.: Antibiotics and Chemotherapy 1 472 (1951)
Morenzz, J.: Z. ges. Hyg. und Grenzgebiete 4 21 (1958)
Mosler, W.: Z. Geb. Gyn. 143 192 (1955)
Mühlens, K., Drescher, R.: Z. ges. Inn. Med. 5 212 (1950)
Murray, R., Kilham, L., Wilcox, C., Finland, M.: Proc. Soc. Exper. Biol. 63 470 (1946)
Napp, H. J., Clauss, J.: Geb. Frauenhk. 10 799 (1950)
Nagg, H. J., Clauss, J.: Med. Klin. 47 709 (1952)
Neumann, P., Heusser, W.: Chirurg 29 193 (1958)
Newcombe, H. B.: Genetics 35 603 (1950)
Newcombe, H. B.: Genetics 33 447 (1948)
Newcombe, H. B.: Nature 166 1089 (1949)
Nichols, D. R., Needham, G. M.: Proc. Staff. Mayo Clinic 24 309 (1949)
Nissen, R.: zit. nach Fick: Zbl. Chir. 81 1540 (1956)
Novel, E., Pongratz, E.: Schweiz. Z. Path. Bakt. 20 671 (1957)
Novel, E.: Schweiz. Z. Path. Bakt. 20 558 (1957)
Oackberg. E. F., Luria, S. E.: Genetics 32 249 (1947)
Oeynhausen, R. A. von: Dtsch. med. Wschr. 74 139 (1949) a
Oeynhausen, R. A. von: Chirurg 20 671 (1949) b
Ortel, S.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 157 443 (1951)
Ortel, S.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 162 187 (1955)
Papanapiotou, J., Samaraki, B.: Acta Microbiol. Hell. 1 29 (1956)
Papanagiotou, J., Rigopoulou, H.: Acta Mikrobiol. Hellvet. 5 253 (1956)
Partsch, C. J.: Münch. med. Wschr. 103 1395 (1961)
Peter, M. R.: Med. Welt 29 1100 (1960)

Pflanz, M., Harlacher, A.: Med. Klin. 47 17 (1952)
Pothmann, F. J.: Ergebn. Hyg. 29 352 (1955)
Pratt, R., Dufrenoy, J.: Texas rep. Biol. Med. 7 180 (1949)
Pressinger, M.: Archiv Hyg. 140 281 (1956)
Price, C. W., Randall, W. A., Welch, H.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 51 211 (1948)
Pulaski, E. J.: Antibiot. Med. 1 317 (1955)
Rantz, L. A., Kirby, W. M. M.: J. immun. 48 335 (1944)
Rantz, L. A., Randall, W. A.: Antibiotics and Chemotherapy 2 645 (1952)
Reedy, R. J., Randall, W. A., Welch, H.: Antibiotics and Chemotherapy 5 115 (1955)
Reid, J. D., Jones, M. M., Bryce, E. C.: Antibiotics and Chemotherapy 2 351 (1952)
Reifferscheid, M.: 12. Dtsch. Therapiewoche Karlsruhe vom 28. 8. – 3. 9. 1961
Rentschik, P.: Dtsch. med. Wschr. 80 892 (1955)
Richter, J.: Z. Hyg. 134 549 (1952)
Rieckert, P.: Dtsch. med. Wschr. 80 855 (1955)
Ritzerfeld, W.: Archiv Hyg. 139 332 (1955)
Schaal, W.: Münch. med. Wschr. 98 1165 (1956)
Schäfer, W.: Med. Klin. 20 852 (1955)
Schall, L., Warnecke, B., Wernicke, H. H.: Münch. med. Wschr. 99 913 (1957)
Scherr, G. H.: Antibiotics and Chemotherapy 4 1007 (1954)
Schlipköter, H. W.: Dtsch. med. Wschr. 77 1049 (1952)
Schloßberger, H., Liebermeister, K.: Dtsch. med. Wschr. 79 662 (1954)
Schmid, O.: Z. ges. Inn. Med. 7 713 (1952)
Schmid, O.: Z. Hyg. 130 459 (1950)
Schmidt, H.: Beitr. Klin. Tub. 109 357 (1953)
Schmidt, W., Ortel, S.: München. med. Wschr. 98 1390 (1956)
Schmitt, G.: Zbl. Chir. 10 410 (1954). zit. nach Hecker und Berg: Chirurg 27 99 (1956)
Schubert, G.: Dtsch. med. Wschr. 76 1581 (1951)
Schüler, U. Med. Klin. 52 426 (1957)
Schwarz, W. Chirurg 29 264 (1958)
Scott, G. W.: Brit. J. Exper. Path. 30 501 (1949)
Selbie, F. R.: Practitioner 171 239 (1953)
Seligmann, E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 79 481 (1952)
Spink, W. W.: J. Lab. Clin. Med. 37 278 (1951)
Spink, W. W., Ferris, V.: Science 102 221 (1945)
Spintzy, K. H.: 14. Österr. Ärztekongreß. Van–Swieten–Tagung in Wien 17. – 22. 10. 1960. Ref. in Münch. med. Wschr. 103 282 (1961)
Stenderup, A.: Acta Path. Microbiol. scand. 33 195 (1953)
Stur, D.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 167 603 (1957)
Subladze, B. K.: Chirurgija 9 37 (1949)
Suter, L. S.,Ulrich, E. W.: Antibiotics and Chemotherapy 9 38 (1959)
Szybalski: Science 116 46 (1952)
Temelkoff, St.: Zbl. Chir. 82 1953 (1957)
Thorban, W.: Zbl. Chir. 81 2516 (1956)
Veltmann, G.: Tub.arzt 11 14 (1957)
Veltmann, G.: Münch. med. Wschr. 97 393 (1955)
Vietinghoff, v., Scheel, O., Hagendorff, E.: Dtsch. med. Wschr. 77 118 (1952)
Vincent, J. G., Vincent, H. G. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. 55 162 (1954)
Vogtherr, H.: Münch. med. Wschr. 99 706 (1957)
Wachsmuth: Zbl. Chir. 1949. zit. nach Eufinger: Wien. med. Wschr. 102 1019 (1952)
Wacker, A.: Verh. Ges. Dtsch. Naturforscher u. Ärzte. 100. Vers. Springer Verlag 1959 Seite 163
Wacker, A.: 9. Mosbacher Colloquium. Heidelberg. Springer Verlag 1958 a
WackerWacker, A., Griesebach, H., Trebst, A., Weigant, F.: 9. Mitt. angew. Chemie 66 326 (1954)
Wacker, A., Trebst, A., Simon, H.: Z. Naturforscher, 12 b 315 (1957)
Wacker, A., Ebert, A., Kolm H.: Z. Naturforscher. 13 b 141 (1958) b
Walch, E.: Klin. Wschr. 540 (1951)
Walch, E.: Med. Welt. Sonderabdruck vom 20. 6. 1953
Walter, A. M.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 58 104 (1952)

Walter, A. M., Heilmeyer, L.: Antibiotika-Fibel. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954
Walter, H.: Dermat. Wschr. 136 1001 (1957)
Warnecke, B., Wernicke, H. H.: Münch. med. Wschr. 98 1275 (1956)
Weber, B.: Z. Urol. 48 424 (1955)
Weber, B.: Med. Mschr. 7 796 (1953)
Weil, A. J., Stempel, B.: Antibiot. Med. 1319 (1955)
Weingärtner, L.: Münch. med. Wschr. 103 1629 (1961)
Welch, H., Randall, W. A., Reedy, R. J., Oswald, E. J.: Antibiotics and Chemotherapy 4 741 (1954)
Welsch, M.: C. R. Soc. Biol. 143 1282 (1949)
Welsch, M.: C. R. Soc. Biol. 144 732 (1950)
Welsch, M.: C. R. Soc. Biol. 149 1530 (1955)
Welsch, M.: Savoir interpréter Nr. 2: Les analyses Bactériologiques et les éprenves de sensibilité aux antibiotiques. Les Editions de Visscher, Bruxelles 1956. Deutsche Übersetzung W. Roth. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960
Wiesmann, E.: Schweiz. Med. Wschr. 87 1045 (1957)
Wilde, J.: Z. Inn. Med. 12 100 (1957)
Wilde, W.:Dtsch. med. Wschr. 76 1658 (1951)
Wilde, W.: Med. Mschr. 7 712 (1953)
Wittern, A.: Wissenschaftliches Beiblatt zur Materia Nordmarck Nov. 1955 Nr. 13
Woodruff, H. B., Forster, J. W.: J. Bakt. 49 7 (1945)
Woratz, H., Theofern, E.: Klin. Wschr. 1950 512
Wright, L. T.: Surg. Gynec. a. Obstetr. 92 661 (1951) zit. nach Hecker u. Berg: Chirurg 27 99 (1956)
Wright, S. S., Purcell, E. M., Love, B. D. jr., Mou. Th. W., Kass, E. H., Finland, M.: Antibiotics Annual 92 . 97 (1953/54)
Wright, S. S., Finland, M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 85 40 (1954)
Wright, W. W., u. a.: Antibiot. Med. 2 311 (1956)
Yow, E. M.: J. Amer. Med. Ass. 149 1184 (1952)
Zenker, R., Groll, F.: Chirurg 21 661 (1950)
Zinder, N. D., Lederber, J.: J. Bact. 64 679 (1952)
Zischka, W.: Zbl. Bakt. Abt. I Orig. 163 526 (1955) a
Zischka, W., Kern, W.: Wien. klin. Wschr. 67 237 (1955)